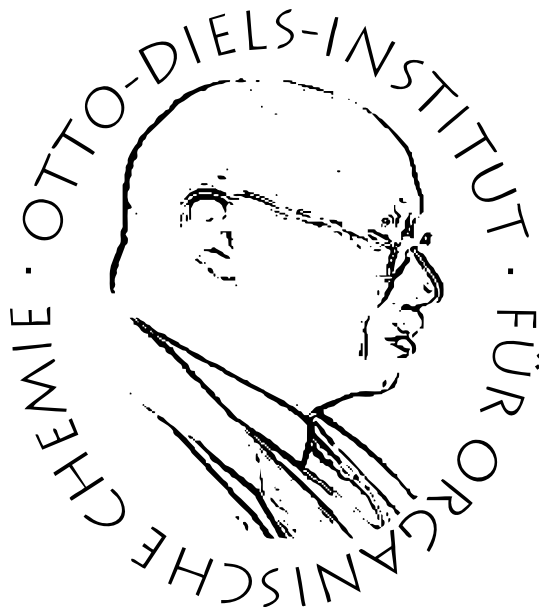


# Entwicklung und Synthese von Bausteinen für photoschaltbare Rezeptoren zur lichtgetriebenen Oxoanionenkondensation



## Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades  
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät  
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von  
**Kim Christopher Steinborn**

Otto-Diels-Institut für Organische Chemie  
Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Kiel  
2020



Erster Gutachter: Prof. Dr. Rainer Herges  
Zweiter Gutachter: Prof. Dr. Frank D. Sönnichsen

Tag der mündlichen Prüfung: 2. Oktober 2020  
Zum Druck genehmigt: 2. Oktober 2020





## **Eidesstattliche Erklärung**

Hiermit bestätige ich, Kim Christopher Steinborn, dass die vorliegende Dissertation nach Inhalt und Form meine eigene Arbeit ist und ich sie – abgesehen von der Beratung durch meinen Betreuer, Herrn Prof. Dr. Rainer Herges – selbstständig und nur mit den angegebenen Hilfsmitteln angefertigt habe. Die Arbeit ist nach den Regeln guter wissenschaftlicher Praxis der Deutschen Forschungsgemeinschaft entstanden und wurde weder in Auszügen noch in vollständiger Form an einer anderen Stelle zur Veröffentlichung eingereicht oder im Rahmen eines Prüfungsverfahrens vorgelegt. Dies ist mein erster Promotionsversuch und mir wurde noch kein akademischer Grad entzogen.

Kiel, den 24. Juni 2020

---

Kim Christopher Steinborn



Die vorliegende Arbeit wurde  
im Zeitraum von Oktober 2012 bis Juni 2020  
am Otto-Diels-Institut für Organische Chemie  
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel  
unter Anleitung von  
Prof. Dr. Rainer Herges  
angefertigt.

Teile dieser Arbeit entstanden im  
Sonderforschungsbereich 677 „Funktion durch Schalten“.

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

S. Shankar, M. Peters, K. Steinborn, B. Krahwinkel, F. D. Sönnichsen,  
D. Grote, W. Sander, T. Lohmiller, O. Rüdiger, R. Herges,  
*Nat. Commun.* **2018**, *9*, 4750.

**DOI:** 10.1038/s41467-018-07023-1

Im Rahmen dieser Arbeit wurde zudem an folgender Publikation mitgewirkt:

H. Sell, A. Gehl, D. Plaul, F. D. Sönnichsen, C. Schütt,  
F. Köhler, K. Steinborn, R. Herges,  
*Commun. Chem.* **2019**, *2*, 62.

**DOI:** 10.1038/s42004-019-0163-y



# Danksagung

Die Entstehung dieser Arbeit wäre ohne die Unterstützung vieler weiterer Personen in dieser Art nicht möglich gewesen. Aus diesem Grund möchte ich mich an dieser Stelle bedanken.

Insbesondere gilt mein Dank Prof. Dr. Rainer Herges für die Betreuung sowie das in mich gesetzte Vertrauen und die Freiheit bei der Arbeit an diesem spannenden und anspruchsvollen Thema.

Der größte Dank gebührt jedoch meiner Familie. Ohne die große Unterstützung meiner Eltern wäre ich nicht so weit gekommen. Auch meinem Bruder möchte ich an dieser Stelle recht herzlich danken.

Selbstverständlich bedanke ich mich auch bei allen Kollegen, die durch die Messung von Spektren, die Versorgung mit Chemikalien, Literatur oder Verbrauchsmaterialien, durch Reparaturen oder organisatorische Arbeiten dazu beigetragen haben, dass die vorliegende Arbeit in dieser Form entstehen konnte: Marc-Andreas Wilms und Jakob Schweitzer für den steten Chemikaliennachschub, Monika Bänsch für Reinigungsmaterial aller Art sowie Rüdiger Kargoll für Reparaturen und Nikola Schmitz für die Beschaffung von Publikationen. Der spektroskopischen Abteilung von Prof. Dr. Frank Sönnichsen – für unermüdliche Arbeit bei der Messung einer Unmenge von NMR- beziehungsweise Massenspektren – möchte ich besonders danken: Rolf Schmied, Dirk Meyer sowie Silke Rühl für die Massenspektren, Gitta Kohlmeyer-Yilmaz, Marion Höftmann und Holger Franzen für NMR-Spektren aller Art. Für finanzielle Unterstützung danke ich der DFG und der GDCh.

Die Korrektur dieser Arbeit wurde von Dr. Torsten Winkler, Dr. Melanie Hammerich, Dr. Lisa Leben, Daniel Langbehn und Daniel Hugenbusch übernommen. Vielen Dank für Eure Korrekturen und Anmerkungen! Fynn Röhricht (Rechnungen, Korrekturen) und Hannelore Pohl (Teile der Schmelzpunkte und IR-Spektren) möchte ich ebenfalls danken.

An die gute Stimmung im Labor und Arbeitskreis werde ich mich immer gerne erinnern. Mit unsinnigen Listen und Wettbewerben, den Filmeabenden, Spieleabenden an der PlayStation oder der Airconsole, den McNugget-Coupon-Gelagen, beim Grillen oder Feuerzangenbowle war stets für Abwechslung gesorgt.

Dafür möchte ich mich bei allen beteiligten bedanken. Namentlich kann ich leider nicht alle erwähnen. Ganz besonderer Dank gilt diesbezüglich jedoch meinen Labor- und Bürokollegen Melanie, Tobi, Marcel, Daniel (Postdoc), Hanno (Danke für die Einarbeitung) und auch Flo, Torben, Jens, Daniel L., Cosima, Daniel H. und Mike.

Natürlich sollen auch meine engagierten Bachelorstudenten Pascal Lentes und Svenja Woldt nicht vergessen werden, wie auch mein F3-Praktikant Daniel Langbehn.

Ebenso möchte ich mich bei Vanessa Kahl und Regina Meinlschmidt für kompetente Regelung von Organisations- und Vertragsangelegenheiten bedanken, bei Wiebke Wagner für SFB- und Konferenzangelegenheiten.

Ich möchte mich auch noch bei allen meinen Freunden bedanken, mit denen ich abseits der Chemie viel Spaß bei allen möglichen Gelegenheiten – Spielabende, gemeinsames Kochen, Hochzeitsfeiern, Laufen, Dönieren, KiWo (...) – hatte: Melanie, Carolin, Jessica, Gernot, Anne, Joanna, Claudia, Marcel, Svea, Schütti, Anna, Flo, Lisa, Daniel, Tobi, Miri, Cosima und Hannes, in Brüggen Flo, Björn und Ludmilla. Bei Torsten und Jens bedanke ich mich für den einen oder anderen Abend im Pub beziehungsweise auf dem internationalen Markt.

Hinsichtlich der Zusammenarbeit in den Praktika bedanke ich mich beim gesamten Institut, auch für diverse Institutspartys und Abschlussgrillen.

Ein besonderer Dank zum Schluss gilt Prof. Dr. Frank D. Sönnichsen für die Übernahme der Zweitkorrektur dieser Arbeit.

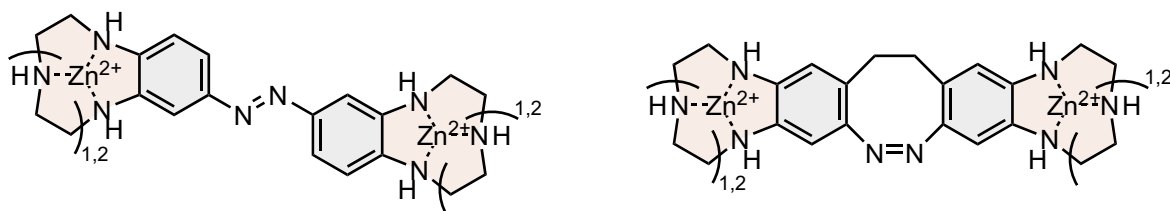
Ganz herzlich bedanken und entschuldigen möchte ich mich bei allen, die ich an dieser Stelle eventuell doch noch vergessen habe zu erwähnen – das war keine böse Absicht.

Nun habe ich nur noch dem Leser für sein Interesse an dieser Arbeit zu danken.

## Kurzbeschreibung

Vorherige Arbeiten präsentierten das erste Beispiel der lichtgetriebenen Kondensation und Hydrolyse von Vanadat durch die Isomerisierung eines photoschaltbaren Rezeptors, in welchem Vanadat als Modell für Phosphat diente. Der photoschaltbare Rezeptor wies jedoch eine zu hohe Flexibilität auf, welche zu einem komplizierten Koordinationsverhalten führte.

Diese Arbeit befasst sich mit der Reduzierung der Flexibilität, indem Syntheserouten für neue photoschaltbare Rezeptoren entwickelt werden. Die Anellierung der Bindungsstellen an die Phenylringe der Azobenzol-Einheit sowie die Verbrückung der Azobenzol-Einheit mit einer zusätzlichen Ethylengruppe wurden als die vielversprechendsten Strategien identifiziert. Syntheserouten zu den Rezeptor- und Schalteinheiten als Bausteine wurden erforscht.



12-Nitrobenzocyclen wurde als ein Schlüsselbaustein identifiziert. Für die Herstellung dieses Bausteins wurden drei Konzepte verfolgt und die Synthese gelang in drei Schritten.

Darüber hinaus wurde durch die Verwendung eines Amins als Schutzgruppe der reduktive Aufbau eines substituierten Tetraaminoazobenzols ermöglicht. Zudem wurde gezeigt, dass die Umsetzung einer nicht-cyclischen Nitrobenzocyclen-Vorstufe in ein Bisaminal möglich ist. Bisaminale lassen sich als Template für die Synthese makrocyclischer Tetraamine verwenden. Ausgehend von diesen Ergebnissen wird eine Syntheseroute zum Azobisbenzocyclen vorgeschlagen, in der Bisaminale sowohl als Templat für die Cyclisierung als auch als Schutzgruppe für die anschließende Bildung der Azogruppe dienen.

Durch Ausnutzung der unterschiedlichen Reaktivität der Aminogruppen von 4-Nitro-1,2-phenyldiamin wurde eine Vorstufe für einen Nitrobenzo-TACN-Baustein erhalten.

Verglichen mit Azobenzol weist Dibenzodiazocin bessere Schalteigenschaften in Bezug auf die Kondensation von Oxoanionen auf. In dieser Dissertation wurde sowohl die Zugänglichkeit von tetraaminosubstituiertem Diazocin als auch der gleichzeitige Aufbau der Diazocineinheit zusammen mit der Rezeptoreinheit untersucht.

Im letzten Teil dieser Arbeit wurde das Koordinationsverhalten eines Eisen(III)-Porphyrins in verschiedenen Lösungsmitteln und mit einem photodissoziierbaren Liganden durch die numerische Analyse der Bindungsisothermen untersucht. Die Ergebnisse führten zu einem besseren Verständnis der molekularen Prozesse während der lichtgetriebenen Spin-Schaltung von Eisen(III).

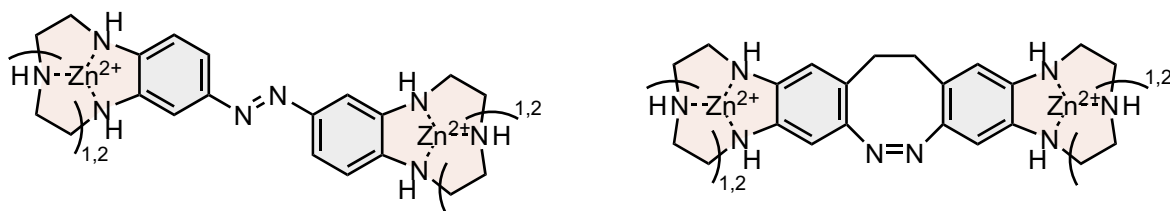




## Abstract

Previous works presented the first example of light-driven condensation and hydrolysis of vanadate upon isomerization of a photoswitchable receptor, where vanadate served as a model for phosphate. However, the photoswitchable receptor exhibited a high flexibility, which led to an intricate coordination behavior.

In this work, the problem of reducing the flexibility is addressed by the development of synthetic routes to new photoswitchable receptors. Annelation of the binding sites to the phenyl rings of the azobenzene moiety, and bridging of the azobenzene unit with an additional ethylene group, were identified as the most promising strategies. Synthetic routes to the receptor and switching units as building blocks have been investigated.



12-Nitro benzocyclen was identified as a key building block. Three concepts for the synthesis of this building block were examined and it was successfully synthesized in three steps.

Moreover, the reductive formation of a substituted tetraamino azobenzene was achieved using an amina as protective group. It was shown that the conversion of a non-cyclic nitro benzocyclen precursor into a bis-aminal is possible. Bis-aminals can be used as a template in the synthesis of macrocyclic tetraamines. Based on these results, a route for the synthesis of azobis benzocyclen using bis-aminals as both a templating agent for an efficient cyclization and a protective group for the formation of the azo group, is proposed.

By taking advantage of the different reactivity of the amino groups of 4-nitro-1,2-phenylene diamine, a precursor for a nitrobenzo TACN building block was obtained.

Compared to azobenzene, dibenzo diazocine exhibits better switching properties with respect to the condensation of oxoanions. In this thesis, the accessibility of a tetraamino-substituted diazocine has been investigated, as well as the combined construction of the diazocine and the receptor unit.

In the last part of this work, the coordination behavior of an iron(III) porphyrin has been investigated in different solvents and with a photo-dissociable ligand, by numerical analysis of the binding isotherms. The results led to a deeper understanding of the molecular processes during the light-controlled switching of the spin state of iron(III).





# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1	ATP-Synthase . . . . .	2
1.2	Phosphatrezeptoren . . . . .	3
1.2.1	Zink-Dipicolylamin . . . . .	4
1.2.2	Zink-Cyclen . . . . .	5
1.2.3	Zink-Triazacyclononan . . . . .	6
1.3	Künstliche Oxoanionenkondensation . . . . .	8
1.3.1	Rezeptorvermittelte Phosphatkondensation . . . . .	8
1.3.2	Phosphat-Vanadat-Analogie . . . . .	10
1.3.3	Rezeptorvermittelte Vanadat-kondensation . . . . .	10
1.4	Energiekopplung . . . . .	12
1.5	Photoschalter . . . . .	13
1.5.1	Spiropyran . . . . .	14
1.5.2	Stilben . . . . .	14
1.5.3	Diarylethen . . . . .	15
1.5.4	Azobenzol . . . . .	15
1.5.5	Diazocin . . . . .	16
1.6	Photoschaltbare Anionenrezeptoren . . . . .	18
1.7	Photoschaltbare Template als Katalysatoren . . . . .	19
1.8	Lichtgetriebene Vanadat-kondensation . . . . .	21
<b>2</b>	<b>Aufgabenstellung</b>	<b>27</b>
<b>3</b>	<b>Syntheseplan</b>	<b>33</b>
<b>4</b>	<b>Aufbau von 12-Nitrobenzocyclen</b>	<b>35</b>
4.1	Vorarbeiten zur Synthese von 12-Nitrobenzocyclen . . . . .	36
4.1.1	Syntheseroute von GEHL . . . . .	36
4.1.2	Eigene Vorarbeiten . . . . .	37
4.1.3	Cyclisierungsversuche von SELL . . . . .	38

4.2	Versuche zur Darstellung von 12-Nitrobenzocyclen mit Ethylendiamindiessigsäure . . . . .	39
4.2.1	Reaktion von 4-Nitro-1,2-phenylendiamin mit Ethylendiamindiessigsäure . . . . .	39
4.2.2	Umsetzung von 4-Nitro-1,2-phenylendiamin mit Diboc-Ethylendiamindiessigsäure . . . . .	40
4.3	Synthese von 12-Nitrobenzocyclen über die MITSUNOBU-Reaktion . . . . .	43
4.3.1	Synthese geschützter Phenylendiamine für die MITSUNOBU-Reaktion . . . . .	43
4.3.2	Plan für die Cyclisierung mittels MITSUNOBU-Reaktion . . . . .	46
4.3.3	Geschützte Ethanolamine für die MITSUNOBU-Reaktion . . . . .	47
4.3.4	Versuche zur zweifachen MITSUNOBU-Reaktion . . . . .	48
4.4	Fazit zu den Cyclisierungsversuchen über Ethylendiamindiessigsäure und die MITSUNOBU-Reaktion . . . . .	50
4.5	Darstellung von Benzocyclen-2,9-dion . . . . .	50
4.5.1	Syntheseplan zur Darstellung von Benzocyclen-2,9-dion . . . . .	51
4.5.2	Synthese von <i>N,N'</i> -(1,2-Phenylen)bis(2-chloracetamid) . . . . .	51
4.5.3	Synthese von <i>N,N'</i> -(1,2-Phenylen)bis(2-bromacetamid) . . . . .	52
4.5.4	Synthese von Benzocyclen-2,9-dion . . . . .	53
4.6	Darstellung von 12-Nitrobenzocyclen-2,9-dion . . . . .	55
4.6.1	Syntheseplan zur Darstellung von 12-Nitrobenzocyclen-2,9-dion . . . . .	55
4.6.2	Synthese von <i>N,N'</i> -(4-Nitro-1,2-phenylen)bis(2-chloracetamid) . . . . .	55
4.6.3	Synthese von 12-Nitrobenzocyclen-2,9-dion . . . . .	56
4.6.4	Nebenprodukte der Synthese von 12-Nitrobenzocyclen-2,9-dion . . . . .	61
4.6.5	Einfluss von Metallionen auf die Synthese von 12-Nitrobenzocyclen-2,9-dion . . . . .	67
4.6.6	Cyclisierung von <i>N,N'</i> -(4-Nitro-1,2-phenylen)bis(2-iodacetamid) mit Ethylendiamin . . . . .	68
4.7	Reduktion von 12-Nitrobenzocyclen-2,9-dion . . . . .	70
4.7.1	Versuch der Reduktion von 12-Nitrobenzocyclen-2,9-dion zu Azobisbenzocyclen . . . . .	71
4.8	Synthese von 12-Nitrobenzocyclen . . . . .	72
4.8.1	Reduktion von <i>N,N'</i> -(4-Nitro-1,2-phenylen)bis(2-chloracetamid) zu <i>N,N'</i> -(4-Nitro-1,2-phenylen)bis(2-chlorethylamin) . . . . .	73
4.8.2	Reduktion von 12-Nitrobenzocyclen-2,9-dion zu 12-Nitrobenzocyclen . . . . .	76
4.8.3	Fazit zur Reduktion von 12-Nitrobenzocyclen-2,9-dion zu 12-Nitrobenzocyclen . . . . .	83

4.9	Cyclisierungsversuche mit $N,N'$ -(4-Nitro-1,2-phenylen)bis(2-chlorethylamin)	84
4.9.1	Schützung von $N,N'$ -(4-Nitro-1,2-phenylen)bis(2-chlorethylamin) . .	86
4.9.2	FINKELESTEIN-Reaktion an $N,N'$ -(4-Nitro-1,2-phenylen)bis(2-chlorethylamin) . . . . .	86
4.10	Synthese von $N^1,N^{1'}$ -(4-Nitro-1,2-phenylen)bis(ethan-1,2-diamin) . . . . .	89
4.10.1	Synthese von $N,N'$ -(4-Nitro-1,2-phenylen)bis(2-[ <i>tert</i> -butyloxycarbonyl]aminoacetamid) . . . . .	90
4.10.2	Azidvorstufen . . . . .	95
4.10.3	Versuch der Synthese von $N,N'$ -(4-Nitro-1,2-phenylen)bis(2-azidethylamin) . . . . .	96
4.10.4	Synthese von $N,N'$ -(4-Nitro-1,2-phenylen)bis(2-azidacetamid) . . . .	96
4.10.5	Reduktion von $N,N'$ -(4-Nitro-1,2-phenylen)bis(2-azidacetamid) zu $N^1,N^{1'}$ -(4-Nitro-1,2-phenylen)bis(ethan-1,2-diamin) . . . . .	98
4.10.6	Fazit zur Synthese von $N^1,N^{1'}$ -(4-Nitro-1,2-phenylen)bis(ethan-1,2-diamin) . . . . .	102
4.11	Versuch der Synthese von 12-Nitrobenzocyclen aus $N^1,N^{1'}$ -(4-Nitro-1,2-phenylen)bis(ethan-1,2-diamin) . . . . .	102
4.12	Organische Template . . . . .	103
4.12.1	Versuche der Bisaminal-Synthese mit Glyoxalhydrat . . . . .	104
4.12.2	Bisaminal-Synthese mit 2,3-Hexandion . . . . .	105
4.13	Versuch zur Aminoalbildung mit 12-Nitrobenzocyclen . . . . .	108
4.13.1	Fazit zu den Bisaminal-Versuchen . . . . .	109
<b>5</b>	<b>Synthese von Tetraaminoazobenzolen</b>	<b>111</b>
5.1	Aufbau der Azogruppe . . . . .	114
5.1.1	Versuche zur Synthese von 3,3',4,4'-Tetraaminoazobenzol . . . . .	114
5.1.2	Fazit zu den Versuchen der Reduktion von 4-Nitro-1,2-phenylendiamin zu 3,3',4,4'-Tetraaminoazobenzol . . . . .	117
5.2	Versuche der Reduktion von 12-Nitrobenzocyclen zum Azobisbenzocyclen . .	118
5.2.1	Fazit zu den Versuchen der Reduktion von 12-Nitrobenzocyclen zum Azobisbenzocyclen . . . . .	120
5.3	Schützen der Aminogruppen für die Reduktion zum Azobenzol . . . . .	120
5.3.1	Boc-Schützung von 4-Nitro-1,2-phenylendiamin . . . . .	120
5.3.2	Aminoalbildung von 4-Nitro-1,2-phenylendiamin mit Aceton . . . . .	123
5.3.3	Aminoalbildung von $N,N'$ -(4-Nitro-1,2-phenylen)bis(2-chlorethylamin) mit Aceton . . . . .	125
5.4	Azobenzol-Synthese mit Aminoalchutzgruppe . . . . .	126

<b>6</b>	<b>Aufbau von 9-Nitrobenzotriazacyclononan</b>	<b>129</b>
6.1	Versuche zur Synthese von Benzotriazacyclononan-Einheiten . . . . .	129
6.2	Versuche der Synthese von 9-Nitrobenzotriazacyclononan aus dem Boc-Glycinamid . . . . .	131
6.2.1	Synthese des Boc-Glycinamids . . . . .	131
6.2.2	Zweitsubstitution mit Chloressigsäurechlorid . . . . .	132
6.3	Fazit zu den Synthesen der Benzotriazacyclononan-Vorstufen . . . . .	133
<b>7</b>	<b>Diazocin als Schalteinheit für Rezeptoren</b>	<b>135</b>
7.1	Diaminodiazocine . . . . .	135
7.2	Versuche von SELL . . . . .	136
7.3	Versuche zur Synthese von Tetraaminodiazocin . . . . .	138
7.3.1	Umsetzung von 4,4'-Ethylendianilin zum Diacetamid . . . . .	138
7.3.2	Versuch der Nitrierung des Diacetamids . . . . .	139
7.4	Versuche über das Dipropanamid . . . . .	139
7.5	Synthesen über das Dipivalamid . . . . .	140
7.5.1	Synthese des Dipivalamids . . . . .	140
7.5.2	Nitrierung des Dipivalamids . . . . .	141
7.5.3	Reduktion des Dinitrodipivalamids . . . . .	141
7.5.4	Synthese des Tetrapivalamids . . . . .	142
7.5.5	Versuche zur Nitrierung des Tetrapivalamids . . . . .	142
7.5.6	Versuch der Tetraaminodiazocin-Synthese . . . . .	143
7.6	Versuche der Synthese von Tetraaminodiazocin über gemischte Tetraamide .	144
7.6.1	Synthese von <i>N,N'</i> -[Ethan-1,2-diylbis(6-pivalamid-3,1-phenylen)]bis-(2-ethylhexanamid) . . . . .	145
7.6.2	Nitrierung von <i>N,N'</i> -[Ethan-1,2-diylbis(6-pivalamid-3,1-phenylen)]bis(2-ethylhexanamid) . . . . .	145
7.7	Fazit zu den Nitrierungsversuchen . . . . .	146
7.8	Gleichzeitiger Aufbau von Diazocin- und Rezeptoreinheit . . . . .	148
7.8.1	Syntheseplan unter Verwendung der Fmoc-Schutzgruppe . . . . .	148
7.8.2	Synthese von <i>N,N'</i> -Di-Fmoc-4,4'-ethylendianilin . . . . .	150
7.8.3	Nitrierung von <i>N,N'</i> -Di-Fmoc-4,4'-ethylendianilin . . . . .	150
7.8.4	Syntheseplan unter Verwendung von Trifluoressigsäureanhydrid . . .	151
7.8.5	Synthese von <i>N,N'</i> -[Ethan-1,2-diylbis(4,1-phenylen)]bis(2-chloracetamid) . . . . .	153
7.8.6	Nitrierung von <i>N,N'</i> -[Ethan-1,2-diylbis(4,1-phenylen)]bis(2-chloracetamid) . . . . .	153

7.8.7	Reduktion von <i>N,N'</i> -[Ethan-1,2-diylbis(2-nitro-4,1-phenylen)]bis(2-chloracetamid) . . . . .	154
7.8.8	Schützung von 4,4'-(Ethan-1,2-diyl)bis[ <i>N</i> -(2-chlorethyl)-2-nitroanilin] . . . . .	154
7.8.9	Versuch der Reduktion der Nitrogruppe des Bis-Trifluoracetamids . . . . .	157
7.9	Versuche zum Aufbau von Tetraaminodiazocin über Nukleophile Substitution am Aromaten . . . . .	158
<b>8</b>	<b>Lichtgetriebene Spin-Schaltung von Eisen(III)-Tetraphenylporphyrin</b>	<b>161</b>
8.1	Light-controlled switching of the spin state of iron(III) . . . . .	163
	Artikel . . . . .	165
	Supporting Information . . . . .	177
<b>9</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>227</b>
9.1	Aufbau der Rezeptoreinheiten und der Azogruppe . . . . .	228
9.1.1	Synthesestrategie A . . . . .	229
9.1.2	Synthesestrategie C . . . . .	229
9.1.3	Aufbau der Azogruppe . . . . .	230
9.1.4	Synthesestrategie D . . . . .	232
9.1.5	Aufbau von Benzotriazacyclononan-Einheiten und deren Vorstufen . . . . .	233
9.2	Diazocinbasierte Rezeptoren . . . . .	234
9.2.1	Tetraamid-Variante . . . . .	234
9.2.2	Paralleler Aufbau von Diazocin- und Rezeptoreinheit . . . . .	236
<b>10</b>	<b>Ausblick</b>	<b>239</b>
10.1	Azobisbenzocyclen über Bisaminale mit Butandion . . . . .	239
10.2	Andere Metalltemplate zur Synthese von 12-Nitrobenzocyclen . . . . .	240
10.3	Templatgestützte Synthese von 9-Nitrobenzotriazacyclononan . . . . .	241
10.4	Selektive Nitrierung in der Diazocin-Synthese . . . . .	243
10.5	Paralleler Aufbau von Diazocin- und Rezeptoreinheiten . . . . .	243
10.6	Aufbau von Tetraaminodiazocin durch oxidativen Aufbau der Azogruppe . . . . .	245
10.7	Molekulare Maschine zur Synthese von ATP . . . . .	246
<b>11</b>	<b>Experimenteller Teil</b>	<b>251</b>
11.1	Analytik . . . . .	251
11.1.1	NMR-Spektroskopie . . . . .	251
11.1.2	Massenspektrometrie . . . . .	253
11.1.3	Infrarotspektroskopie . . . . .	254
11.1.4	Schmelzpunkte . . . . .	254

11.1.5	Chromatographie . . . . .	254
11.2	Methoden . . . . .	255
11.2.1	Allgemeine Arbeitsmethoden . . . . .	255
11.2.2	Arbeiten unter Schutzgas . . . . .	255
11.2.3	Trocknung von Lösungsmitteln . . . . .	255
11.2.4	Ultraschall . . . . .	255
11.3	Chemikalien . . . . .	256
11.4	Synthesen . . . . .	257
11.4.1	Synthese von <i>N,N'</i> -Di( <i>tert</i> -butyloxycarbonyl)ethylendiamin- <i>N,N'</i> -diessigsäure . . . . .	257
11.4.2	Synthese von <i>N,N'</i> -(1,2-Phenylen)bis(toluol-4-sulfonamid) . . . . .	258
11.4.3	Synthese von <i>N,N'</i> -(4-Nitro-1,2-phenylen)bis(toluol-4-sulfonamid) . . . . .	259
11.4.4	Synthese von <i>N,N'</i> -(4-Nitro-1,2-phenylen)bis(2,2,2-trifluoracetamid) . . . . .	260
11.4.5	Synthese von <i>N</i> -( <i>tert</i> -butyloxycarbonyl)ethanolamin . . . . .	261
11.4.6	Synthese von <i>N</i> -( <i>tert</i> -butyloxycarbonyl)diethanolamin . . . . .	262
11.4.7	Synthese von <i>N,N'</i> -Di( <i>tert</i> -butyloxycarbonyl)- <i>N,N'</i> -bis(2-hydroxyethyl)ethylendiamin . . . . .	263
11.4.8	Synthese von <i>N,N'</i> -(1,2-Phenylen)bis(2-bromacetamid) . . . . .	264
11.4.9	Synthese von <i>N,N'</i> -(1,2-Phenylen)bis(2-chloracetamid) . . . . .	265
11.4.10	Synthese von Benzocyclen-2,9-dion – 1,3,4,5,6,7,8,10-Octahydrobenzo[ <i>b</i> ][1,4,7,10]tetraazacyclododecin-2,9-dion . . . . .	266
11.4.11	Synthese von <i>N,N'</i> -(4-Nitro-1,2-phenylen)bis(2-chloracetamid) . . . . .	267
11.4.12	Synthese von <i>N,N'</i> -(4-Nitro-1,2-phenylen)bis(2-iodacetamid) . . . . .	268
11.4.13	Synthese von 12-Nitrobenzocyclen-2,9-dion – 12-Nitro-1,3,4,5,6,7,8,10-octahydrobenzo[ <i>b</i> ][1,4,7,10]tetraazacyclododecin-2,9-dion . . . . .	269
11.4.14	Synthese von 12-Nitrobenzocyclen – 12-Nitro-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahydrobenzo[ <i>b</i> ][1,4,7,10]tetraazacyclododecin . . . . .	271
11.4.15	Synthese von <i>N,N'</i> -(4-Nitro-1,2-phenylen)bis(2-chlorethylamin) . . . . .	273
11.4.16	Synthese von 1,3-Bis(2-chlorethyl)-2,2-dimethyl-5-nitro-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol . . . . .	274
11.4.17	Synthese von 5,5'-Azobis[1,3-bis(2-chlorethyl)-2,2-dimethyl-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol] . . . . .	275
11.4.18	Synthese von <i>N,N'</i> -(4-Nitro-1,2-phenylen)bis[2-( <i>tert</i> -butyloxycarbonyl)aminoacetamid] . . . . .	277
11.4.19	Synthese von <i>N</i> -(2-Amino-5-nitrophenyl)-2-( <i>tert</i> -butyloxycarbonyl)-aminoacetamid . . . . .	278



11.4.20	Synthese von <i>N</i> -[2-(2-chloracetyl-amino)-5-nitrophenyl]-2-( <i>tert</i> -butyloxycarbonyl)aminoacetamid . . . . .	280
11.4.21	Synthese von <i>N,N'</i> -(4-Nitro-1,2-phenylen)bis(2-azidacetamid) . . . .	281
11.4.22	Synthese von <i>N</i> <sup>1</sup> , <i>N</i> <sup>1'</sup> -(4-Nitro-1,2-phenylen)bis(ethan-1,2-diamin) . .	282
11.4.23	Synthese von 12a-Methyl-6-nitro-12b-propyl-1,2,3,10,11,12,12a,12b-octahydrodiimidazo[1,2- <i>a</i> :2',1'- <i>c</i> ]chinoxalin . . . . .	284
11.4.24	Synthese von <i>N</i> <sup>2</sup> -( <i>tert</i> -butyloxycarbonyl)-4-nitro-1,2-phenylendiamin	286
11.4.25	Synthese von 5-Nitro-1,3-di( <i>tert</i> -butyloxycarbonyl)-2 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol-2-on . . . . .	287
11.4.26	Synthese von 5-Nitro-1,3-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol-2-on . . . . .	288
11.4.27	Synthese von 2,2-Dimethyl-5-nitro-1,3-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol	289
11.4.28	Synthese von <i>N,N'</i> -[Ethan-1,2-diylbis(4,1-phenylen)]diacetamid . . .	290
11.4.29	Synthese von <i>N,N'</i> -[Ethan-1,2-diylbis(4,1-phenylen)]dipropionamid .	291
11.4.30	Synthese von <i>N,N'</i> -[Ethan-1,2-diylbis(4,1-phenylen)]dipivalamid . .	292
11.4.31	Synthese von <i>N,N'</i> -[Ethan-1,2-diylbis(2-nitro-4,1-phenylen)]dipivalamid . . . . .	293
11.4.32	Synthese von <i>N,N'</i> -[Ethan-1,2-diylbis(2-amino-4,1-phenylen)]dipivalamid . . . . .	294
11.4.33	Synthese von <i>N,N',N'',N'''</i> -[Ethan-1,2-diylbis(benzol-4,1,2-triyl)]tetrapivalamid . . . . .	296
11.4.34	Synthese von <i>N,N'</i> -[Ethan-1,2-diylbis(6-pivalamid-3,1-phenylen)]bis(2-ethylhexanamid) . . . . .	297
11.4.35	Synthese von <i>N,N'</i> -[Ethan-1,2-diylbis(4,1-phenylen)]bis(2-chloracetamid) . . . . .	298
11.4.36	Synthese von <i>N,N'</i> -[Ethan-1,2-diylbis(2-nitro-4,1-phenylen)]bis(2-chloracetamid) . . . . .	299
11.4.37	Synthese von 4,4'-(Ethan-1,2-diyl)bis[ <i>N</i> -(2-chlorethyl)-2-nitroanilin]	300
11.4.38	Synthese von <i>N,N'</i> -[Ethan-1,2-diylbis(2-nitro-4,1-phenylen)]bis[ <i>N</i> -(2-chlorethyl)-2,2,2-trifluoracetamid] . . . . .	302
11.4.39	Synthese von 2-Chlor-4,5-dinitrotoluol . . . . .	303

## **A Aufbau der ATP-Synthase** **305**

## **B Mechanismus der ATP-Synthase** **307**

## **C DFT-Rechnungen** **311**

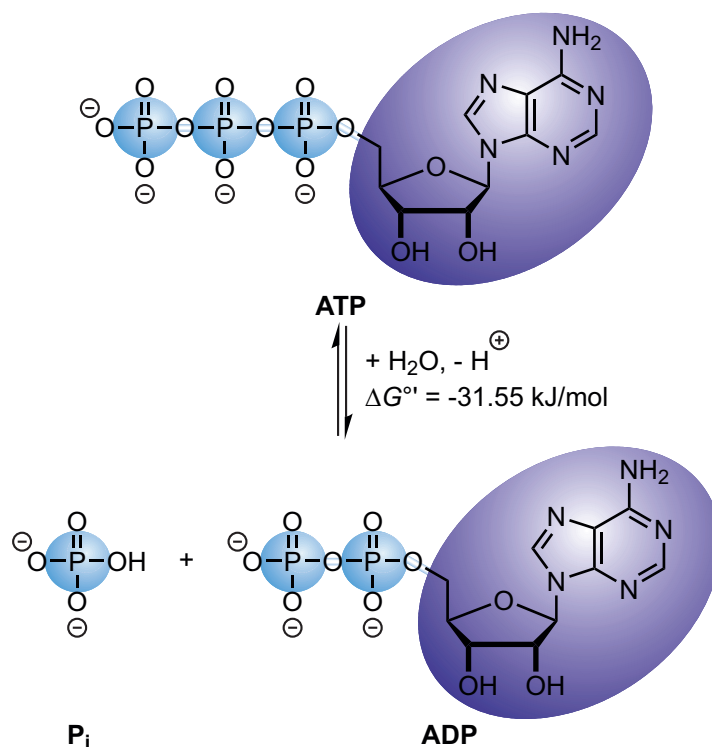
C.1	Bestimmung der Energiedifferenzen . . . . .	311
C.2	Berechnete Strukturen . . . . .	313

<b>D NMR-Spektren</b>	<b>319</b>
<b>Chemikalienverzeichnis</b>	<b>407</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>411</b>
<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>415</b>

## Einleitung

Die Welt erlebt gerade einen Wandel, bei dem klassische Energieträger wie die fossilen Brennstoffe (Kohle, Öl und Gas) sowie die Kernenergie zunehmend durch regenerative Energiequellen wie Sonne und Wind ersetzt werden.<sup>[1,2]</sup> Während man für Wind- und Solarstrom noch nach geeigneten Speichermedien sucht, hat die Natur schon ein universelles Speichermedium für die aus der Atmung und Photosynthese gewonnene Energie gefunden – das Nukleotid Adenosintriphosphat (ATP).<sup>[3–5]</sup>

Bei der Hydrolyse von ATP zu Adenosindiphosphat (ADP) und Phosphat ( $P_i$ ) werden unter biochemischen Standardbedingungen (pH 7, 298 K)  $31.55 \text{ kJ mol}^{-1}$ <sup>[6]</sup> freigesetzt (s. **Abb. 1.1**) und für verschiedene Zellprozesse nutzbar gemacht.<sup>[7–10]</sup>



**Abb. 1.1:** Bei der Hydrolyse von ATP zu ADP und Phosphat ( $P_i$ ) werden unter biochemischen Standardbedingungen (pH 7, 298 K)  $31.55 \text{ kJ mol}^{-1}$  frei.<sup>[6]</sup>

Der eigentliche Energiegewinn wird durch die Phosphatkondensation erreicht.<sup>[4,11]</sup> Der Adenosin-Rest dient dabei als „praktischer Griff, mit dem ATP an Enzyme gebunden werden kann.“<sup>[11]</sup> Tatsächlich befindet sich das System unter physiologischen Bedingungen in Zellen nicht im Gleichgewicht, sodass der Energiegewinn je nach Organismus, Gewebe und Zustand sogar noch größer ist.<sup>[12–15]</sup>

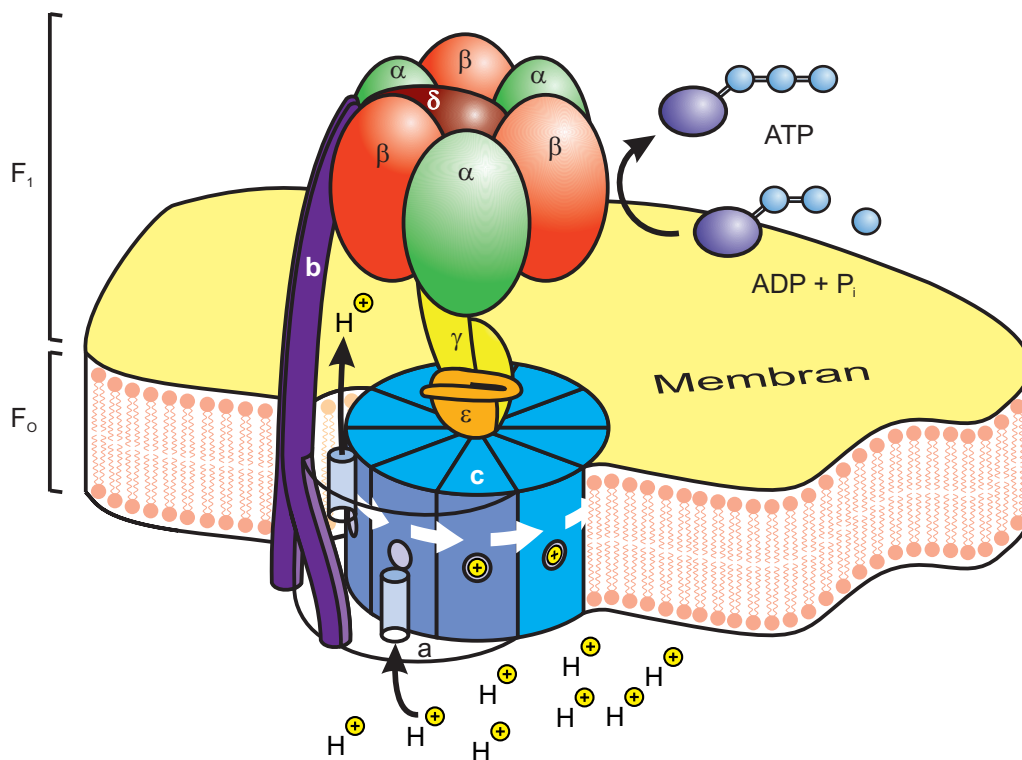
## 1.1 ATP-Synthase

Für die endotherme Bildung von ATP ist vor allem die ATP-Synthase zuständig. Die ATP-Synthase ist ein Enzym, welches in den Plasmamembranen oder Chromatophoren von Bakterien, den Thylakoidmembranen in den Chloroplasten von Pflanzen sowie in den Mitochondrien von Eukaryoten vorkommt.<sup>[16]</sup> Durch eine Rotation,<sup>[11,17–22]</sup> angetrieben von einem elektrochemischen Protonengradienten (der protonenmotorischen Kraft)<sup>[23,24]</sup> oder Natriumgradienten,<sup>[25,26]</sup> produziert sie ATP aus ADP und Phosphat.<sup>[27–30]</sup> Der für die Synthese benötigte Protonengradient wird in vorhergehenden Prozessen in der Photosynthese oder der Atmungskette aufgebaut.<sup>[5,31–36]</sup> Von besonderem Interesse ist die Photosynthese, in deren Verlauf Lichtenergie in chemische Energie umgewandelt wird.

Die ATP-Synthase besteht aus zwei Einheiten – der in die Membran eingebetteten  $F_O$ -Einheit und der ins Innere der Zellen beziehungsweise Organellen hineinreichenden  $F_1$ -Einheit.<sup>[37–43]</sup> Diese Einheiten bestehen wiederum aus verschiedenen Untereinheiten, deren Zusammensetzung abhängig vom Organismus und dessen Lebensbedingungen ist.<sup>[44–49]</sup>

In Bakterien ist der Aufbau am einfachsten.<sup>[44,50]</sup> Die  $F_1$ -Einheit von *Escherichia coli* (*E. coli*) besteht aus jeweils drei  $\alpha$ - und  $\beta$ -Untereinheiten sowie je einer  $\delta$ -,  $\gamma$ - und  $\epsilon$ -Untereinheit.<sup>[50,51]</sup> Die  $F_O$ -Einheit besteht aus einer a-Untereinheit, zwei b- sowie 10 c-Untereinheiten.<sup>[50,52–54]</sup> Das gesamte Enzym hat ein Molekulargewicht von  $\sim 529\,000$  Da<sup>[50]</sup> und ist in **Abb. 1.2** schematisch dargestellt. Eine detaillierte Beschreibung des Aufbaus und des Mechanismus der ATP-Synthase ist in den **Anhängen A** und **B** zu finden.

Die Vergabe der Chemie-Nobelpreise an MITCHELL für seine Chemiosmotische Theorie im Jahr 1978<sup>[30]</sup> sowie an BOYER und WALKER für die Arbeiten zur Aufklärung des Mechanismus<sup>[11]</sup> beziehungsweise der Struktur<sup>[44]</sup> der ATP-Synthase, zusammen mit SKOU, für dessen Entdeckung der Natrium-Kalium-ATPase<sup>[55]</sup> im Jahre 1997, zeigen die enorme Wichtigkeit dieses Enzyms bei der Energieumwandlung in Zellen.



**Abb. 1.2:** Schematische Darstellung der ATP-Synthase von *E. coli*. Durch einen Protonengradienten wird eine Rotation des Rings aus c-Untereinheiten in der Membran angetrieben und auf die  $\gamma$ -Untereinheit übertragen, was zu einer sequentiellen Synthese von ATP aus ADP und P<sub>i</sub> führt.

## 1.2 Phosphatrezeptoren

Nicht nur die ATP-Synthase, sondern eine ganze Reihe von Beispielen zeigt, dass die selektive Bindung von Phosphat in der Natur eine wichtige Rolle spielt.<sup>[56]</sup> Basierend auf den natürlich vorkommenden Bindungsmotiven wurde eine Vielzahl an Phosphatrezeptoren entwickelt.<sup>[57]</sup> Diese werden zur selektiven Detektion von Phosphat beziehungsweise phosphorylierten Verbindungen eingesetzt, dienen zur Hydrolyse von Phosphatestern oder finden Verwendung in ionenselektiven Elektroden sowie im Membrantransport.<sup>[57]</sup>

Für die Entwicklung solcher Rezeptoren wurde in vielen Fällen auf die gleichen Wechselwirkungen zurückgegriffen, die auch in Enzymen eine wichtige Rolle spielen.<sup>[56,57]</sup> Dazu wurden Rezeptoren mit ionischen (COULOMB)-Wechselwirkungen, Wasserstoffbrückenbindungen, VAN-DER-WAALS-Wechselwirkungen,  $\pi$ -Oberflächenwechselwirkungen, Formkomplementarität (Symmetrie) und Metallkoordination, beziehungsweise einer Kombination von mehreren dieser Wechselwirkungen, entwickelt und untersucht.<sup>[57]</sup>

Durch Wasserstoffbrückenbindungen lassen sich gerichtete Wechselwirkungen zwischen einer Phosphatspezies und dem Rezeptor erzeugen. Von besonderer Bedeutung sind hier Amide und Harnstoffderivate, die in einer Vielzahl an Rezeptoren verwendet werden.<sup>[57]</sup>

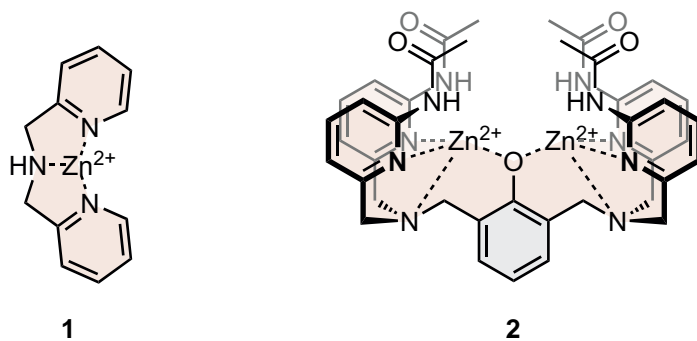
Viele neutrale Rezeptoren, die ausschließlich auf Wasserstoffbrückenbindungen basieren, sind allerdings schlecht löslich und weisen besonders in Wasser geringe Bindungsaffinitäten auf. Eine Anwendung in wässrigen Lösungen ist deshalb nur in Kombination mit stärkeren Wechselwirkungen, zum Beispiel attraktiver COULOMB-Wechselwirkung, sinnvoll.<sup>[57,58]</sup>

Stärkere Wechselwirkungen mit den negativen Ladungen der Phosphatspezies werden vor allem über Ammonium- und Guanidiniumionen erreicht.<sup>[57,59]</sup> Ammoniumionen werden vor allem in kettenförmigen oder makrocyclischen Polyaminen untersucht, die bereits in neutralem oder leicht basischem Milieu mehrfach protoniert vorliegen.<sup>[57,60–66]</sup>

Eine weitere, häufig verwendete Methode zur Bindung von Phosphaten unter Verwendung von attraktiven COULOMB-Wechselwirkungen ist die Koordination an Metalle. Oft finden dabei Dipicolylamin (DPA) und Azamakrocyclen als Liganden für die Metalle Verwendung.<sup>[57]</sup> Von den Azamakrocyclen werden insbesondere Derivate von 1,4,7,10-Tetraazacyclododecan (Cyclen), aber auch 1,4,7-Triazacyclononan (TACN) eingesetzt.<sup>[57,67]</sup> Aus den eingesetzten Metallionen sticht  $\text{Zn}^{2+}$  hervor, welches in Enzymen an Phosphoryltransfer-Reaktionen beteiligt ist,<sup>[68]</sup> aber auch  $\text{Cu}^{2+}$  kommt vielfach zum Einsatz.<sup>[57]</sup> In vielen Fällen verbrücken dabei eine oder mehrere Phosphateinheiten zwei Metallkomplexe.<sup>[58,69–87]</sup>

### 1.2.1 Zink-Dipicolylamin

Zink-DPA (**1**, **Abb. 1.3**) ist ein häufig eingesetztes Bindungsmotiv für die selektive Phosphatbindung.<sup>[88]</sup> Die meisten untersuchten DPA-Rezeptoren bestehen aus zwei DPA-Einheiten, die so miteinander verknüpft sind, dass sie gemeinsam mit den Anionen wechselwirken können.<sup>[57,69,71,73,75,89–94]</sup> Viele dieser ditopen Rezeptoren haben eine Präferenz für Diphosphat gegenüber Monophosphat und weisen hohe Assoziationskonstanten für Diphosphat auf.<sup>[57,69,73–75,89–91]</sup> Für den Rezeptor **2** (**Abb. 1.3**) wurde der bisher höchste Wert von  $5.39 \cdot 10^{10} \text{ L mol}^{-1}$  bestimmt.<sup>[75]</sup> In diesem Rezeptor unterstützen die Acetamide durch Wasserstoffbrückenbindungen die effektive Koordination von Diphosphat.

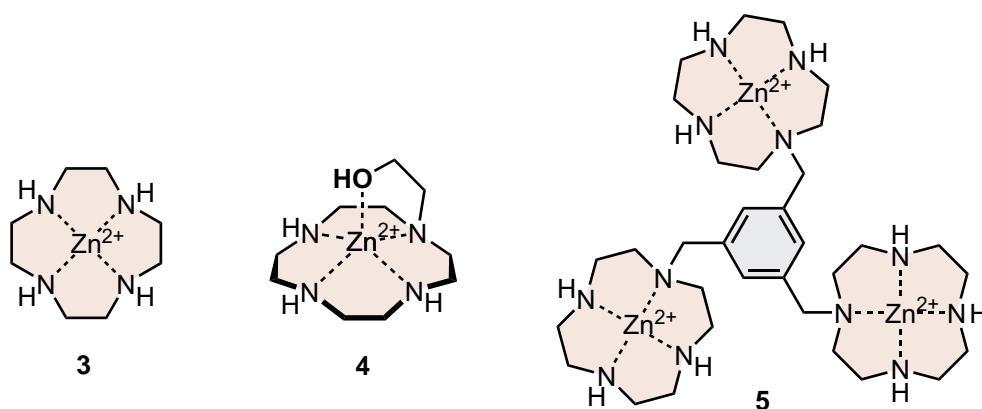


**Abb. 1.3:** Ein häufig verwendetes Bindungsmotiv für Phosphate ist Zink-DPA (**1**).<sup>[57]</sup> Der phenoxy-verbrückte Bis-Zink-DPA-Rezeptor **2** weist für Diphosphat eine hohe Assoziationskonstante von  $5.39 \cdot 10^{10} \text{ L mol}^{-1}$  auf.<sup>[75]</sup>

### 1.2.2 Zink-Cyclen

Ursprünglich wurde Zink-Cyclen (**3**) unter anderem als Katalysator für die Hydrolyse von Phosphatestern untersucht.<sup>[95]</sup> Mit Kaliumhydrogenphosphat konnte aus *N*-2-Hydroxyethyl-Zink-Cyclen (**4**) die erste Kristallstruktur eines Cyclen-Komplexes mit Phosphat erhalten werden.<sup>[78]</sup> Bei der Bindung des Phosphats wird der bereits vorhandene Ligand der Seitenkette durch das Anion verdrängt. In den Kristallen wird ein Phosphat-Ion von drei Zink-Cyclen-Komplexen koordiniert, wobei die Hydroxyethylreste zusätzliche Wasserstoffbrückenbindungen zu den Sauerstoffatomen ausbilden, die an das Zink koordinieren.<sup>[78]</sup>

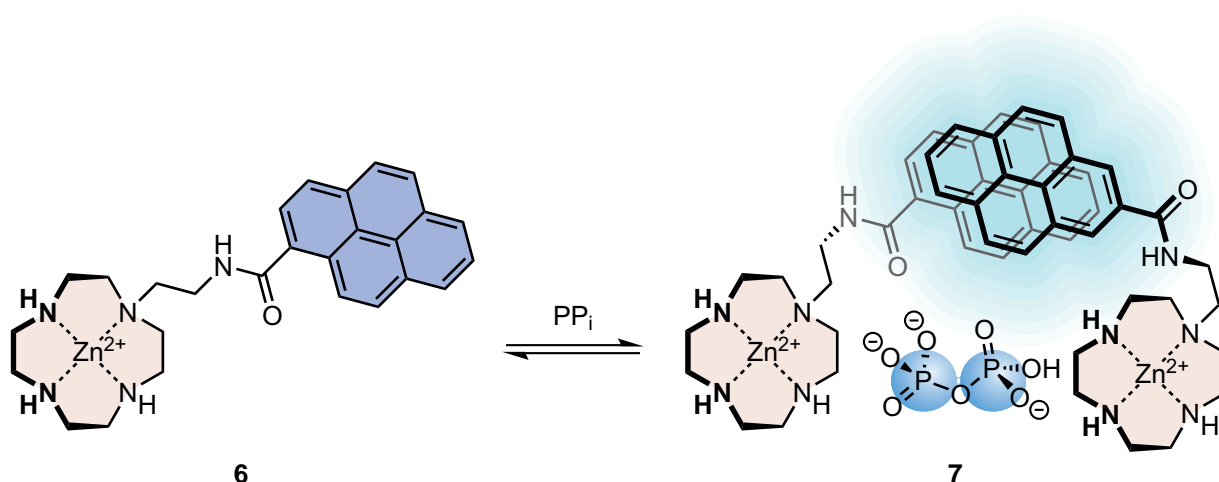
Eine vergleichbare Kristallstruktur wurde mit Zink-Cyclen (**3**) und 4-Nitrophenylphosphat erhalten.<sup>[58]</sup> Ein aufgrund dieser Erkenntnisse entwickelter tritoper,  $C_3$ -symmetrischer Rezeptor (**5**) bildet mit Phenylphosphat einen 1:1-Komplex, während der zinkfreie, mehrfach protonierte Ligand keine Koordination aufweist.<sup>[58]</sup> In **Abb. 1.4** sind diese drei Rezeptoren dargestellt.



**Abb. 1.4:** Zink-Cyclen (**3**) ist eine häufig in Phosphatrezeptoren verwendete Bindungseinheit.<sup>[57]</sup> Phosphat kristallisiert mit drei Einheiten *N*-2-Hydroxyethyl-Zink-Cyclen (**4**).<sup>[78]</sup> In ähnlicher Weise koordiniert der mesitylenbasierte, tritope Rezeptor **5** an Phenylphosphat.<sup>[58]</sup>

Pyrengebundenes Zink-Cyclen (**6**) zeigte in einem Fluoreszenz-Screening eine über 25-fache Verstärkung der Fluoreszenz in Anwesenheit von einem halben Äquivalent Diphosphat mit  $\log K_{\text{app}} = 4.3 \pm 0.1$  (**Abb. 1.5**).<sup>[81]</sup> Bei höheren Diphosphatkonzentrationen verringerte sich die Intensität der Fluoreszenz, da die Konzentration des 2:1-Wirt-Gast-Komplexes **7** zugunsten von 1:1-Komplexen abnahm. Die Spaltung des 2:1-Komplexes **7** verläuft jedoch aufgrund seiner höheren Stabilität langsamer als die Bildung.

Die Assoziationskonstante für die Koordination von einfach protoniertem Phosphat ( $\text{HPO}_4^{2-}$ ) an Zink-Cyclen (**3**) bei pH 7.4 in Wasser beträgt etwa  $1.6 \cdot 10^4 \text{ L mol}^{-1}$ .<sup>[96]</sup> Eine wichtige Eigenschaft von Zink-Cyclen (**3**) ist seine Stabilität über einen weiten pH-Bereich. Zwischen pH 6 und pH 13.5 liegt  $\text{Zn}^{2+}$  praktisch vollständig koordiniert vor.<sup>[97]</sup> Ab etwa pH 8.0 ist Zink-Cyclen (**3**) zusätzlich von einem Hydroxid-Ion koordiniert.<sup>[97]</sup> Je nach pH-



**Abb. 1.5:** Diphosphat verbrückt zwei Zink-Cyclen-Derivate **6**, welche über eine Amidbrücke mit Pyreneinheiten substituiert sind. Mit einem halben Äquivalent Diphosphat wurde eine 25-fache Verstärkung der Fluoreszenz durch Excimerbildung festgestellt.<sup>[81]</sup>

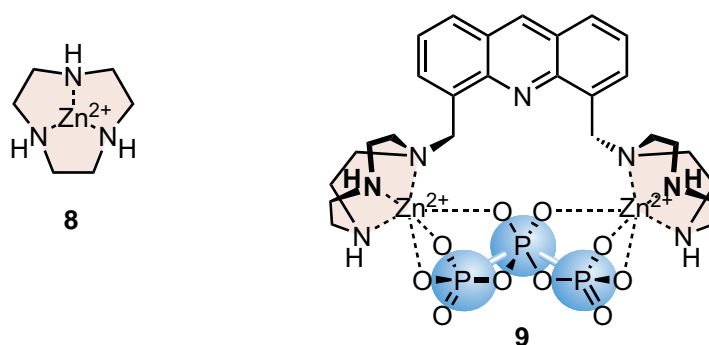
Wert und Aufbau des Rezeptors konkurrieren Phosphate mit den Hydroxid-Ionen um die Bindungsstelle am  $\text{Zn}^{2+}$ , wodurch eine reversible Bindung von Phosphaten erreicht werden kann.<sup>[58,95]</sup>

### 1.2.3 Zink-Triazacyclononan

Trotz einer um etwa fünf Größenordnungen geringeren Komplexstabilität<sup>[98–100]</sup> im Vergleich zu Zink-Cyclen (**3**) wird Zink-Triazacyclononan (Zink-TACN, **8**, **Abb. 1.6**) ebenfalls in Phosphatrezeptoren verwendet. Die geringere Stabilität spiegelt sich in den Zn–N-Bindungen wider, die in der Regel länger als im Cyclen-Komplex **3** sind, wodurch das Metallion deutlich weiter über der durch die koordinierenden Stickstoffatome definierte Ebene steht.<sup>[58,78,85,86]</sup> Im Zink-TACN (**8**) wird das Zink-Ion facial von den drei Stickstoffatomen koordiniert, wodurch bis zu drei weitere Liganden an der gegenüberliegenden Seite gebunden werden können, während in Zink-Cyclen (**3**) häufig nur eine der zwei verbliebenen Koordinationsstellen besetzt ist.<sup>[58,78,83,85,86,101]</sup> Vielfach haben sich die Untersuchungen mit der Phosphatester-Hydrolyse in Bezug auf die Spaltung von DNA und RNA beschäftigt.<sup>[85,86,102–111]</sup>

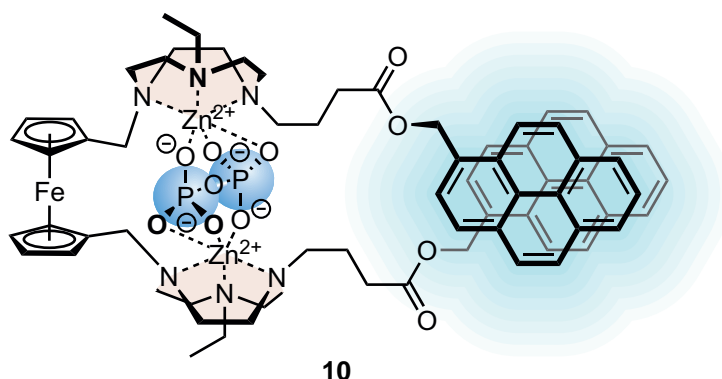
Die selektive Bindung verschiedener Phosphatspezies sowie die entsprechenden Bindungsmuster wurden ebenfalls untersucht. Ein Fluoreszenzsensor (**9**), bestehend aus einer Acridineinheit und zwei Zink-TACN-Einheiten, zeigte eine sehr hohe Selektivität für Triphosphat gegenüber Diphosphat und Monophosphat (**Abb. 1.6**).<sup>[83]</sup> Die Koordination des Triphosphats sorgte für eine fast vollständige Fluoreszenzlöschung.





**Abb. 1.6:** Zink-Triazacyclononan (**8**) wird ebenfalls in Phosphatrezeptoren verwendet. Der Fluoreszenzsensor **9** zeigte eine hohe Selektivität für Triphosphat, welches die starke Fluoreszenz des Zink-Komplexes fast vollständig löscht.<sup>[83]</sup>

Ein Sensor (**10**), welcher aus zwei pyrensubstituierten Zink-TACN-Einheiten besteht, die über ein Ferrocen miteinander verbrückt sind, wies eine Selektivität für Diphosphat gegenüber Nukleotiden auf (**Abb. 1.7**).<sup>[84]</sup> Monophosphat und Monophosphat-Nukleotide zeigten zu geringe Änderungen im Fluoreszenzverhalten des Rezeptors **10**.<sup>[84]</sup> Durch die Koordination der Phosphat-Ionen wird die elektrostatische Abstoßung der Zink-TACN-Einheiten aufgehoben und der Rezeptor **10** geht von einer *trans*-Konfiguration in eine *cis*-Konfiguration über. Dadurch kommen sich die Pyreneinheiten viel näher, wodurch sich eine deutlich erhöhte Excimer-Fluoreszenz detektieren lässt.<sup>[84]</sup>



**Abb. 1.7:** Der ferrocenbasierte Fluoreszenzsensor **10** mit Zink-TACN-Einheiten weist eine hohe Selektivität für Diphosphat auf.<sup>[84]</sup>

Diese beiden Arbeiten zeigen deutlich, wie sich das Bindungsverhalten von ditopen Zink-TACN-Rezeptoren durch den Abstand der Metallkomplexe beeinflussen lässt. Der Abstand der Zink-Ionen im acridinbasierten Rezeptor **9** ist so groß, dass weder Monophosphat noch Diphosphat beide Metallionen verbrücken, ohne zusätzliche Koordinationsstellen frei zu lassen, die von Wasser eingenommen werden. Dagegen ist Triphosphat in der Lage, mit seinen beiden endständigen Phosphatgruppen die oktaedrische Koordination beider Metallionen zu vervollständigen.<sup>[83]</sup> Im Diphosphatkomplex des ferrocenverbrückten Rezeptors **10** ist der

Abstand der beiden Zink-TACN-Einheiten deutlich geringer, wodurch Diphosphat in der Lage ist, die Metallionen mit beiden Phosphatgruppen zu verbrücken.<sup>[84]</sup>

Die Präorganisation von Bindungsstellen spielt eine wichtige Rolle für die Stabilität der Komplexe und ihre Funktion. So wird bei Pyrophosphatasen eine gute Präorganisation als Grundlage für eine effektive Katalyse der Hydrolyse von Diphosphat angesehen.<sup>[112]</sup>

## 1.3 Künstliche Oxoanionenkondensation

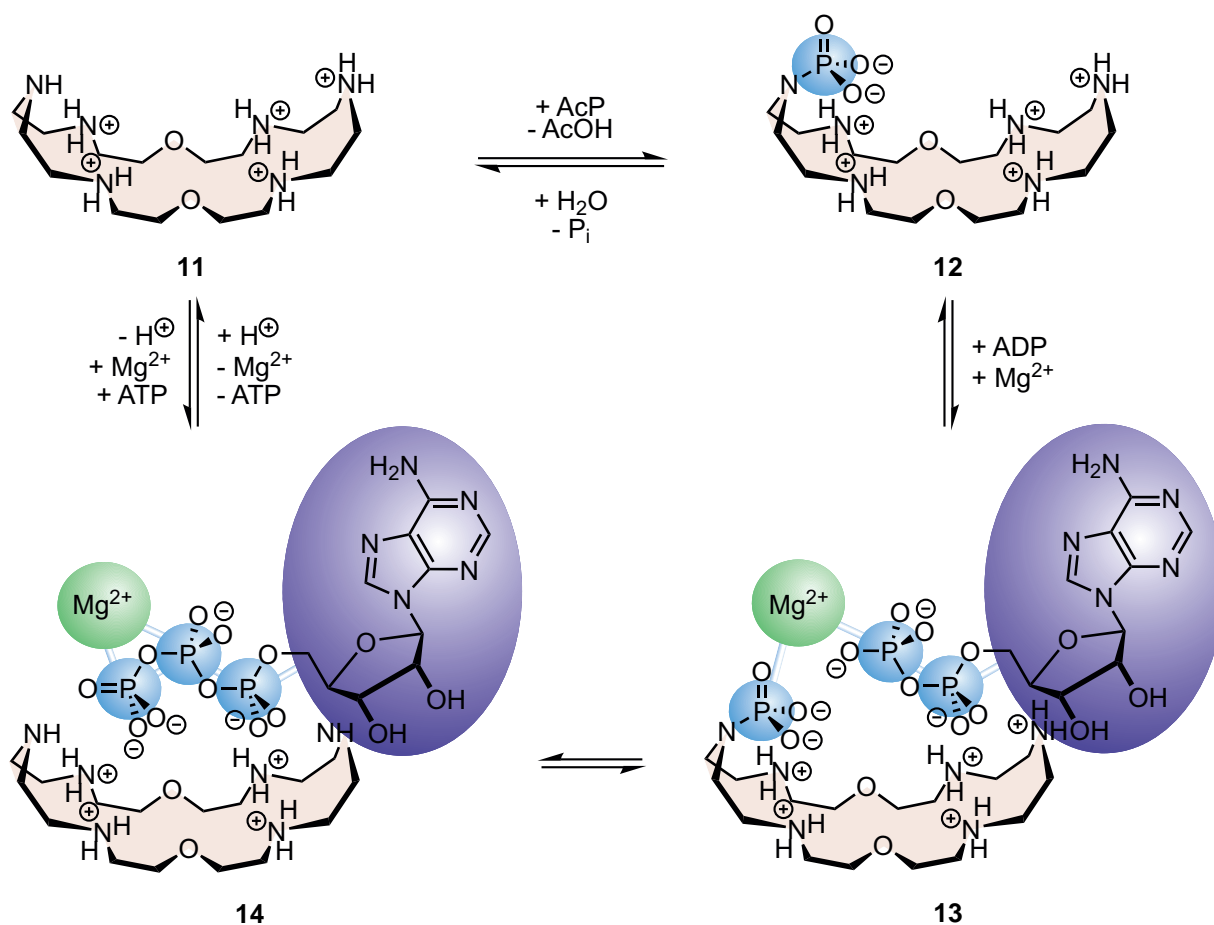
### 1.3.1 Rezeptorvermittelte Phosphatkondensation

Das makrocyclische Polyamin **11** (**Abb. 1.8**) ist aufgrund seiner Struktur ein guter Rezeptor für ATP und in der Lage, die Hydrolyse von ATP zu ADP und Phosphat zu katalysieren.<sup>[113]</sup> Besonderes Interesse erregte der Rezeptor **11** allerdings, da mit ihm das erste Beispiel einer Synthese in einem supramolekularen System beschrieben wurde.<sup>[114]</sup> Dabei bildet sich zunächst ein Komplex aus dem Rezeptor **11** und Acetylphosphat (AcP). Innerhalb dieses Komplexes kommt es anschließend zu einem Phosphoryltransfer, bei dem ein Phosphoramidat (**12**) entsteht (**Abb. 1.8**).

Durch die Hydrolyse des Phosphoramidats **12** entsteht Phosphat, welches von einem weiteren Phosphoramidat **12** phosphoryliert werden kann.<sup>[114]</sup> In Dimethylsulfoxid:D<sub>2</sub>O = 7:3 wird neben Monophosphat und Diphosphat auch Triphosphat gebildet.<sup>[115]</sup> Die Zugabe von Adenosinmonophosphat (AMP) oder ADP führte zur Bildung von ADP beziehungsweise ATP.<sup>[115]</sup>

Die Hydrolyse von ATP durch das makrocyclische Polyamin **11** bei 70–80 °C wird durch zweiwertige Kationen (Ca<sup>2+</sup>, Mg<sup>2+</sup>, Mn<sup>2+</sup>) beschleunigt.<sup>[116,117]</sup> Einen noch viel größeren Effekt als Ca<sup>2+</sup> zeigte La<sup>3+</sup>.<sup>[118]</sup> Die Funktion des Metallions liegt darin, die endständige Phosphatgruppe von ADP mit dem Phosphoramidat **12** in einem ternären Komplex (**13**) zu verbrücken (**Abb. 1.8**).<sup>[116,118]</sup> Dadurch wird die reaktive Spezies stabilisiert und der Phosphoryltransfer erleichtert.<sup>[119]</sup> Wie bei der ATP-Synthase<sup>[120,121]</sup> steht die Dephosphorylierung von ATP dabei im Gleichgewicht mit der Rückreaktion.<sup>[122]</sup>

Bei 40 °C und pH 7 wird die Synthese von ATP bevorzugt.<sup>[119]</sup> Im Gegensatz zur ATP-Synthase, die eine direkte Kondensation von Phosphat und ADP ermöglicht, benötigte der makrocyclische Rezeptor **11** AcP als reaktives Reagenz zur Ausbildung des Phosphoramidats **12**. Für eine möglichst hohe ATP-Ausbeute sind die genauen stöchiometrischen Verhältnisse des Rezeptors **11**, AcP, ADP und der Metallionen (Mg<sup>2+</sup>) wichtig. Ein Verhältnis von AcP:**11**:ADP:Mg<sup>2+</sup> = 5:1:1:5 lieferte eine maximale ATP-Ausbeute von 29.7 %. In einem Dimethylsulfoxid-Wasser-Gemisch (1:1) konnte die Synthese von ATP mit einer Ausbeute von bis zu 42 % noch weiter bevorzugt werden.<sup>[119]</sup>



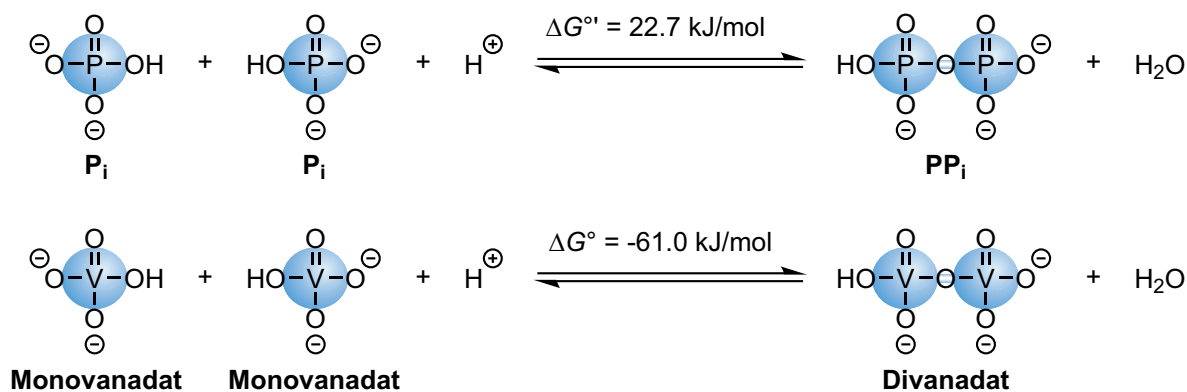
**Abb. 1.8:** Möglicher Verlauf der ATP-Synthese aus ADP und AcP mit dem makrocyclischen Rezeptor **11**.<sup>[117,119,123]</sup> Zunächst bildet der Makrocyclus **11** mit AcP einen Komplex (nicht dargestellt) der zum Phosphoramidat **12** weiterreagiert. Mit ADP und  $\text{Mg}^{2+}$  bildet sich ein reaktiver, ternärer Komplex (**13**). Durch den Angriff von ADP an der Phosphoramidatgruppe kommt es innerhalb des Komplexes zur Phosphorylierung von ADP und der Ausbildung des ATP-Komplexes **14**. Aufgrund der hohen Assoziationskonstante von ATP an den Makrocyclus **11** ist eine Produktinhibition oder Hydrolyse von ATP möglich.<sup>[113–119,122,123]</sup> Teile der Abbildung wurden in veränderter Form mit Genehmigung der *American Chemical Society* (© 1989) von HOSSEINI *et al.*<sup>[117]</sup> übernommen. Teile der Abbildung wurden in veränderter Form mit Genehmigung der *Royal Society of Chemistry* (© 1991) von LEHN und HOSSEINI<sup>[119]</sup> übernommen.

Dennoch sind diesem System enge Grenzen gesetzt, die sich insbesondere aus den Konzentrationsverhältnissen sowie der Selektivität der Bindung zwischen den an der Reaktion beteiligten Spezies und dem Rezeptor **11** ergeben. So bindet zum Beispiel ADP viel besser an den Makrocyclus **11** als AcP<sup>[114]</sup> und ATP wiederum besser als ADP.<sup>[113]</sup> Das kann dazu führen, dass es zu einer Produktinhibition durch ATP kommt oder dieses wieder hydrolysiert wird.<sup>[113,116–118,122,123]</sup>

### 1.3.2 Phosphat-Vanadat-Analogie

Vanadat ist strukturell eng mit Phosphat verwandt.<sup>[124]</sup> In der ATP-Synthase kann Phosphat durch Monovanadat ersetzt werden, wodurch ein inhibierter Zustand entsteht, der dem Übergangszustand entspricht.<sup>[125,126]</sup> Im Vergleich zu Phosphat<sup>[127]</sup> zeichnet sich Vanadat zudem durch eine höhere relative Empfindlichkeit in der NMR-Spektroskopie aus.<sup>[128–133]</sup>

Im Gegensatz zu den Phosphaten, bei denen die Kondensation von Phosphat zu Diphosphat ( $\text{PP}_i$ ) endotherm<sup>[134]</sup> ist ( $\Delta_r G^{\circ'} = 22.7 \text{ kJ mol}^{-1}$  bei pH 7 und  $I = 0.25 \text{ mol L}^{-1}$ ),<sup>[135]</sup> ist die Kondensation von Vanadat exotherm. Bereits bei Raumtemperatur liegt ein Gleichgewicht zwischen Monovanadat, Divanadat ( $\Delta G^{\circ} = -61.0 \text{ kJ mol}^{-1}$  bei  $25^\circ\text{C}$  und  $I = 1.0 \text{ mol L}^{-1}$ ),<sup>[136]</sup> höheren Oligomeren und dem Vanadyl-Kation vor, welches abhängig von der Gesamtkonzentration, dem pH-Wert und der Ionenstärke ist.<sup>[129,131,132,136–140]</sup> In **Abb. 1.9** sind die Energien der Dimerisierung von Phosphat und Vanadat gegenübergestellt.

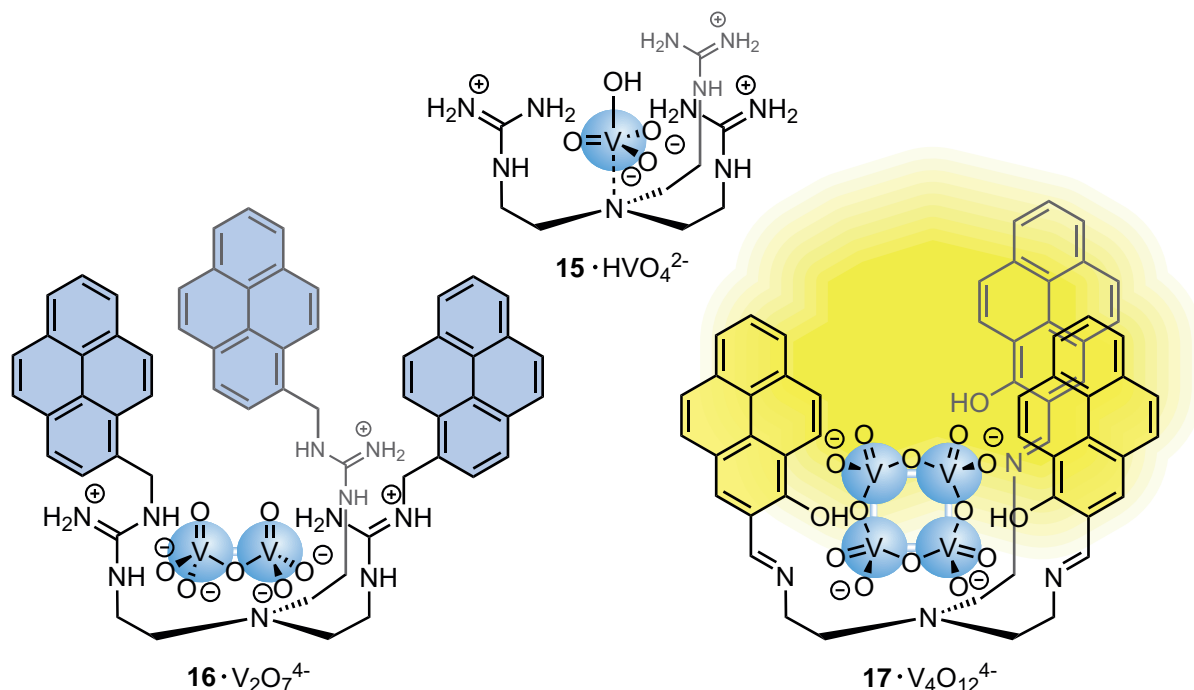


**Abb. 1.9:** Die Dimerisierung von Phosphat ( $\text{P}_i$ ) zu Diphosphat ( $\text{PP}_i$ ) ist mit  $\Delta_r G^{\circ'} = 22.7 \text{ kJ mol}^{-1}$  (pH 7,  $I = 0.25 \text{ mol L}^{-1}$ )<sup>[135]</sup> endotherm. Für die Dimerisierung von Vanadat wurde dagegen ein Wert von  $\Delta G^{\circ} = -61.0 \text{ kJ mol}^{-1}$  ( $25^\circ\text{C}$ ,  $I = 1.0 \text{ mol L}^{-1}$ )<sup>[136]</sup> bestimmt.

### 1.3.3 Rezeptorvermittelte Vanadat Kondensation

Die Kondensation von Vanadaten kann bereits durch einen Rezeptor erfolgen, ohne dass ein reaktives Intermediat benötigt wird. Das Koordinations- und Kondensationsverhalten von Vanadaten wurde insbesondere mit tripodalen Rezeptoren untersucht (**Abb. 1.10**). Der Rezeptor **15** mit drei Guanidinium-Einheiten bildet in einer ungepufferten Lösung bei pH 10.2 in Wasser einen 1:1-Komplex mit Monovanadat.<sup>[141]</sup> Die Bindungseigenschaften des Rezeptors **16** mit methylenverbrückten Pyrensubstituenten in Acetonitril unterscheiden sich davon.<sup>[142]</sup> Bei der Titration des Rezeptors **16** mit Monovanadat zeigte sich, dass dieser bevorzugt Divanadat in einem 1:1-Verhältnis bindet, wodurch es zu einer Fluoreszenzlöschung kommt. Im  $^{51}\text{V}$ -NMR verschwanden bei der Zugabe des Sensors **16** zu einer Vanadatlösung in einem Gemisch aus  $\text{DMSO-d}_6$  und  $\text{D}_2\text{O}$  (3:1) die Signale von Monovanadat und Tetravanadat,

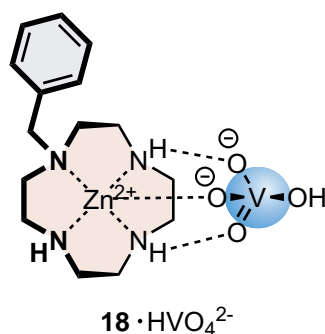
während das Divanadatsignal anstieg und sich verbreiterte. Rezeptor **17** mit Hydroxygruppen an den Pyreneinheiten ist in der Lage, in Dimethylsulfoxid konzentrations- und zeitabhängig Monovanadat, Tetravanadat und Pentavanadat durch unterschiedliche Farben der Lösung und der Fluoreszenz nachzuweisen.<sup>[143]</sup> Innerhalb einiger Stunden wandelten sich die ursprünglich gebildeten Komplexe bevorzugt zu einem 1:1-Komplex mit Tetravanadat um.



**Abb. 1.10:** Von ZHANG *et al.*<sup>[141,142]</sup> vorgeschlagene Komplexe der Rezeptoren **15** und **16** mit Monovanadat beziehungsweise Divanadat und Darstellung des Komplexes von Tetravanadat im Rezeptor **17**.<sup>[143]</sup> Teile der Abbildung wurden in veränderter Form mit Genehmigung von Elsevier (© 2004) von ZHANG *et al.*<sup>[141]</sup> übernommen. Teile der Abbildung wurden in veränderter Form mit Genehmigung der American Chemical Society (© 2005) von ZHANG und WOGGON<sup>[142]</sup> übernommen.

In der Arbeitsgruppe HERGES wurde das Koordinations- und Kondensationsverhalten von Vanadat an Zink-Benzylcyclen (**18**) bei verschiedenen pH-Werten in Wasser untersucht.<sup>[97,101,144]</sup> DFT-Rechnungen (B3LYP/6-31G\*) der Bindung von Monovanadat an die Zink-Cyclen-Einheit ergaben, dass das Anion über ein Sauerstoffatom an das Metallion koordiniert und zwei Wasserstoffbrückenbindungen mit den Aminogruppen des Cyclenrings ausbildet (s. **Abb. 1.11**).

Für die <sup>51</sup>V-NMR-Titration von Natriumvanadat mit Zink-Benzylcyclen (**18**) stellte sich ein pH-Wert von ~9.5 als geeignet heraus, da am Startpunkt fast ausschließlich Monovanadat vorliegt. Der Rezeptor **18** ist in der Lage, sowohl Monovanadat als auch Divanadat zu binden. Die Koordination von Monovanadat ( $\text{HVO}_4^{2-}$ ) erfolgt mit einer Assoziationskonstante von  $10^{3.8} \text{ L mol}^{-1}$  schlechter als Divanadat ( $\text{V}_2\text{O}_7^{4-}$ ) mit  $10^{6.2} \text{ L mol}^{-1}$ . Die Bildung von Divanadat wird energetisch um  $13.7 \text{ kJ mol}^{-1}$ <sup>[97]</sup> bevorzugt und der Anteil dieser Spezies nimmt bei



**Abb. 1.11:** Darstellung des Bindungsmusters von Monovanadat an Zink-Benzylcyclen (**18**), welches mittels DFT-Rechnungen (B3LYP/6-31G\*) erhalten wurde. [97,101,144]

der Zugabe von fünf Äquivalenten Zink-Benzylcyclen (**18**) um 18 % zu. Allerdings bleibt Monovanadat die hauptsächlich vorliegende Spezies. Die Bildung eines zweifach koordinierten Divanadats nimmt erst ab etwa zwei Äquivalenten signifikant zu. Der Grund dafür ist die mit  $10^{3.5} \text{ L mol}^{-1}$  geringere Affinität des Divanadat-Komplexes zu einem weiteren Zink-Benzylcyclen (**18**).  $^{51}\text{V}$ -EXSY-NMR-Untersuchungen zur Bestimmung der kinetischen Komplexstabilität bei verschiedenen pH-Werten zeigten, dass sowohl die Geschwindigkeit der Kondensation als auch die Geschwindigkeit der Hydrolyse durch eine Koordination herabgesetzt werden, wobei die Hydrolyse deutlich stärker beeinflusst wird. Für beide Fälle wurde eine sterische Abschirmung des Vanadats sowie eine verringerte Wahrscheinlichkeit effektiver Stöße, ausgelöst durch die Komplexbildung des Vanadats, als mögliche Ursachen in Betracht gezogen. Bei der Kondensationsreaktion steht diese Abschirmung der erhöhten Reaktivität des gebundenen Monovanadats aufgrund einer herabgesetzten COULOMB-Abstoßung entgegen. Die Hydrolysegeschwindigkeit wird zusätzlich durch die thermodynamische Stabilisierung des Divanadats im Komplex herabgesetzt. [97,101,144] Die Ergebnisse zeigen, dass Zink-Cyclene zur Kondensation von Oxoanionen verwendet werden können.

## 1.4 Energiekopplung

Sowohl die Rezeptoren für Phosphat als auch die für Vanadat, welche eine Kondensation der entsprechenden Oxoanionen ermöglichen, können die Produkte nicht gezielt freisetzen. Um die Produktfreisetzung zu erreichen und den Rezeptor für eine weitere Kondensationsreaktion verfügbar zu machen, muss das System an eine externe Energiequelle gekoppelt werden. Für die Kopplung von Oxoanionenrezeptoren an eine Energiequelle bieten sich einige Möglichkeiten an. Zu den wichtigsten gehören chemische Reize, Temperatur, mechanische Kräfte und Licht. [145,146]

Chemische Reize können zum Beispiel die Änderung der Konzentration von Ionen<sup>[145]</sup> – wie der Protonenkonzentration<sup>[147]</sup> – sein. STEINBERG-YFRACH *et al.* stellten ein System vor, in

dem ein lichtinduzierter Protonengradient über eine Liposomen-Membran die Triebkraft für die Synthese von ATP durch die ATP-Synthase antreibt, wobei der Ionengradient von einem künstlichen Photosynthese-System erzeugt wurde.<sup>[148,149]</sup>

Thermische Energie kann einen Einfluss auf die Konformation oder Konfiguration eines Katalysators oder Rezeptors haben. Eine genaue räumliche und zeitliche Kontrolle der Temperatur und der daraus resultierenden Bewegung ist aber praktisch nicht zu erreichen und wird insbesondere durch die Übertragung von Wärme auf die Umgebung erschwert.<sup>[145,146]</sup>

Durch die Einwirkung mechanischer Kräfte ist es ebenfalls möglich, Konformations- beziehungsweise Konfigurationsänderungen auszulösen und Moleküle oder Ionen freizusetzen.<sup>[150–153]</sup> Diese Änderungen könnten die Eigenschaften eines Rezeptors so beeinflussen, dass ein Kondensationsprodukt freigesetzt wird. Allerdings lässt sich nur unter bestimmten Voraussetzungen erreichen, dass anschließend wieder die Ausgangsanordnung eingenommen werden kann – nämlich dann, wenn die Freisetzung in einem metastabilen Zustand erfolgt, der im Idealfall bereits bei Raumtemperatur in den Ausgangszustand zurückkehren kann, oder durch einen weiteren externen Stimulus. Zwar gibt es Beispiele, in denen Mechanophore Reversibilität zeigen,<sup>[154–156]</sup> allerdings erscheint es schwierig damit ein komplexes System zu betreiben. In der ATP-Synthase wird die Konformationsänderung der katalytisch aktiven Zentren durch die Rotation der  $\gamma$ -Untereinheit erreicht, die dadurch sequentiell und reversibel mit den  $\alpha$ - und  $\beta$ -Untereinheiten in Wechselwirkung tritt. Ein solcher Mechanismus bedingt allerdings eine gewisse Größe und Komplexität, damit es zu einer effizienten Energieübertragung kommen kann (vgl. **Abschnitt 1.1** und **Anhänge A** und **B**).

Die am besten zu kontrollierende Energiequelle ist Licht.<sup>[145,146,157]</sup> Die eingestrahlte Energie lässt sich durch die verwendete Wellenlänge einstellen. Hinzu kommt eine hohe zeitliche und räumliche Auflösung, die sich aus der Belichtungsdauer beziehungsweise der Wellenlänge ergibt.<sup>[145,157,158]</sup> Die Integration von Photochromen als photoschaltbare Einheiten<sup>[145,146,159]</sup> in einen Rezeptor kann zu einer direkten Umwandlung von Lichtenergie in chemische Energie führen und erlaubt es, thermodynamisch metastabile Zustände zu erreichen.<sup>[160]</sup>

## 1.5 Photoschalter

Photochrome unterliegen bei Belichtung einem reversiblen Wechsel zwischen zwei Zuständen mit unterschiedlichen Absorptionsspektren.<sup>[161]</sup> Für die Freisetzung der Oxoanionen vom Rezeptor ist es wichtig, dass die photoschaltbare Einheit bei Belichtung eine Konformations- oder Konfigurationsänderung eingeht und auf die Bindungseinheit(en) überträgt. Dafür kommen eine Anzahl an Photoschaltern in Betracht:

- Spiropyrane
- Stilbene

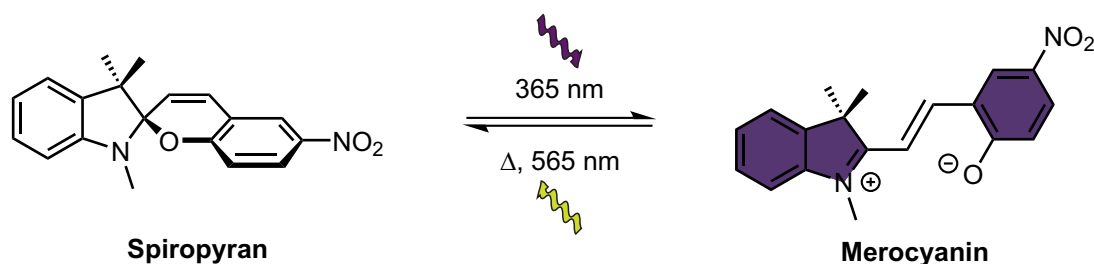


- Diarylethene
- Azobenzole
- Diazocine.

Bei der Wahl des Photoschalters ist zu beachten, dass die Änderung der Molekülgeometrie ausreichend groß und über viele Schaltcyclen stabil ist, also keiner Photodegradierung unterliegt.

### 1.5.1 Spiropyran

Spiropyrane lassen sich mit Licht der Wellenlänge 365 nm von einer farblosen, geschlossenen Form in eine intensiv gefärbte Merocyanin-Form überführen. Die Rückreaktion kann thermisch sowie mit sichtbarem Licht erfolgen.<sup>[157,162]</sup> Mit der Isomerisierung geht eine große Änderung von Struktur und Eigenschaften einher (**Abb. 1.12**).<sup>[157]</sup> Ein Nachteil von Spiropyranen ist Photodegradierung durch Nebenreaktionen bei der Photoisomerisierung.<sup>[157]</sup> Aufgrund der Empfindlichkeit der Isomerisierung gegenüber Metallionen, der Polarität des Lösungsmittels sowie dem pH-Wert sind Spiropyrane für Untersuchungen zur Oxoanionencondensation ungeeignet.<sup>[157,163–167]</sup>

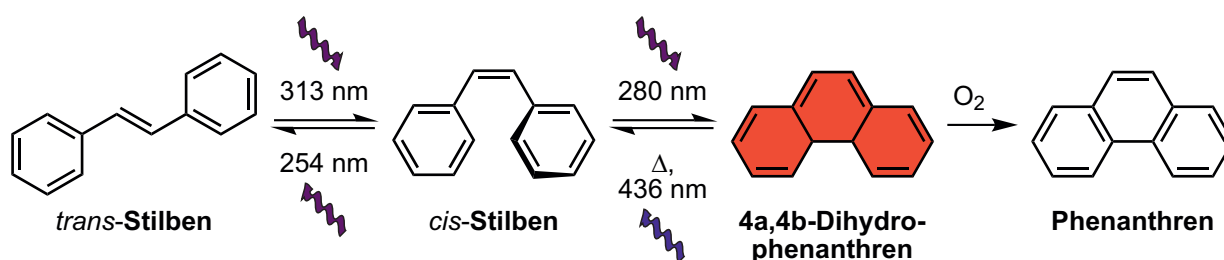


**Abb. 1.12:** Spiropyran kann durch Belichtung mit ultraviolettem Licht (365 nm) unter großen strukturellen Änderungen in die Merocyanin-Form überführt werden. Die Rückisomerisierung erfolgt thermisch oder mit sichtbarem Licht (zum Beispiel 565 nm).<sup>[157,162]</sup>

### 1.5.2 Stilben

Stilben unterliegt bei Bestrahlung mit UV-Licht einer Photoisomerisierung zwischen *trans*- und *cis*-Konfiguration (**Abb. 1.13**).<sup>[168,169]</sup> Aufgrund einer hohen Energiebarriere wird eine thermische Rückisomerisierung praktisch nicht beobachtet.<sup>[170–172]</sup> Zusätzlich kann das *cis*-Isomer reversibel zu 4a,4b-Dihydrophenanthren cyclisieren, welches bereits in Anwesenheit von Luftsauerstoff irreversibel zu Phenanthren oxidiert wird.<sup>[169,173,174]</sup> In Wasser kann durch hydrophobe Wechselwirkungen die Dimerisierung eine zunehmende Rolle spielen.<sup>[175]</sup> Diese Nebenreaktionen begrenzen die Anwendbarkeit von Stilben als Photoschalter erheblich.

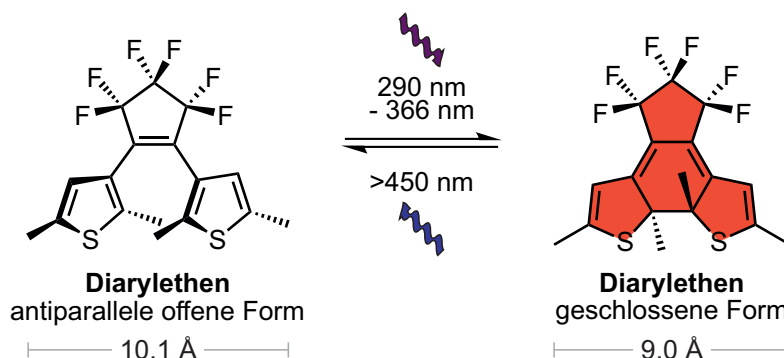




**Abb. 1.13:** Die Isomerisierung von Stilben erfolgt mit UV-Licht. Das *cis*-Isomer kann unter diesen Bedingungen zu 4a,4b-Dihydrophenanthren cyclisieren. In Abwesenheit von Oxidationsmitteln ist dieser Prozess reversibel, es reicht allerdings bereits die Anwesenheit von Luftsauerstoff, damit eine irreversible Oxidation zu Phenanthren stattfindet.

### 1.5.3 Diarylethen

Diarylethene ermöglichen die Nutzung einer reversiblen Photocyclisierung ohne dass es zu einer irreversiblen Bildung von Nebenprodukten kommt. Die antiparallele offene Form mit einer Hexatrien-Struktur geht bei Bestrahlung mit UV-Licht in eine geschlossene Cyclohexadien-Form über (**Abb. 1.14**).<sup>[174,176–179]</sup> Diese Reaktion ist thermisch irreversibel, die offene Form lässt sich aber durch sichtbares Licht zurückbilden.<sup>[174,176,178,179]</sup> Im Gegensatz zu Spiropyranen sind Diarylethene über viele Schaltcyclen stabil.<sup>[157,174,176,178,179]</sup> Da mit der Schaltung jedoch nur kleine Konformationsänderungen einhergehen, ist eine erfolgreiche Produktfreisetzung in der Oxoanionenkondensation fraglich.<sup>[157,174,179]</sup>

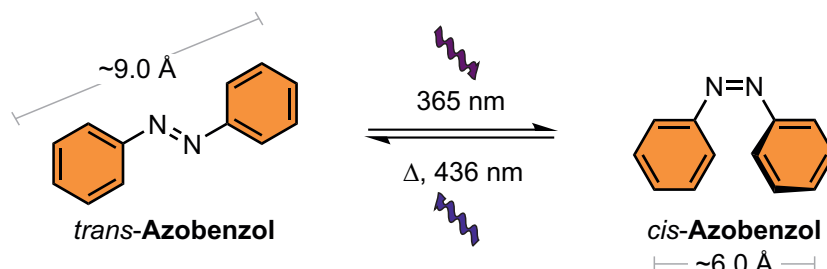


**Abb. 1.14:** Diarylethene cyclisieren unter Belichtung mit UV-Licht und können mit sichtbarem Licht wieder in die offene Form überführt werden. Im Gegensatz zu Stilben kann die cyclische Form nicht oxidiert werden. Die geometrische Änderung ist allerdings sehr gering.

### 1.5.4 Azobenzol

Azobenzol lässt sich von der thermodynamisch stabilen *trans*-Konfiguration in die metastabile *cis*-Konfiguration überführen (**Abb. 1.15**).<sup>[180]</sup> Durch Bestrahlung in die  $\pi\pi^*$ -Bande<sup>[181,182]</sup> mit UV-Licht der Wellenlänge 365 nm lässt sich eine Konversion von bis zu 91 % erreichen.<sup>[183]</sup> Die

Rückisomerisierung in das *trans*-Isomer kann entweder thermisch<sup>[182,184–186]</sup> oder durch Belichtung in die  $n\pi^*$ -Bande mit sichtbarem Licht, zum Beispiel 405 nm oder  $\sim 440$  nm,<sup>[181–183,187]</sup> erfolgen. Bestimmt durch die Trennung der Absorptionsbanden von Azobenzol<sup>[181,183,188,189]</sup> hängt die Lage des photostationären Gleichgewichts von den molaren Extinktionskoeffizienten beider Isomere bei der verwendeten Wellenlänge ab.<sup>[181,183,187,189]</sup>



**Abb. 1.15:** Azobenzol lässt sich mit UV-Licht (365 nm) in die *cis*-Konfiguration schalten. Dabei verringert sich der Abstand der *para*-Kohlenstoffatome um etwa 3 Å. Das *trans*-Isomer kann mit sichtbarem Licht (zum Beispiel 436 nm) oder thermisch zurückgewonnen werden.

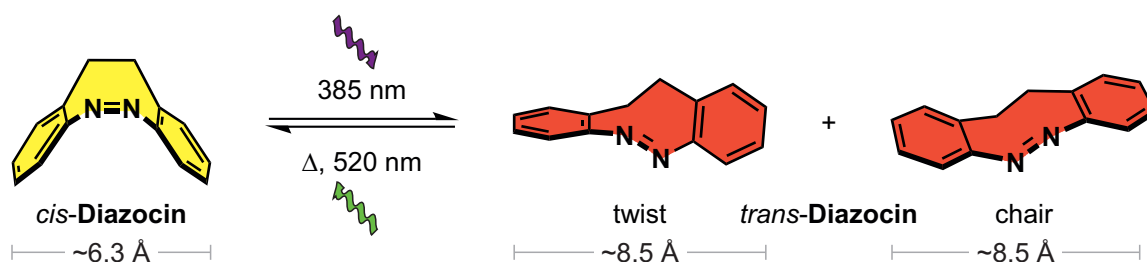
Bei der Isomerisierung geht das Azobenzol große strukturelle Änderungen ein. So liegen die Phenylringe in der *trans*-Konfiguration planar und in einer Ebene mit der Azogruppe vor.<sup>[190–193]</sup> In der *cis*-Konfiguration ist dies allerdings nicht mehr möglich, da sich der Abstand zwischen den *ortho*-Wasserstoffatomen bei der Isomerisierung verringert, wodurch es zu einer Abstoßung kommt.<sup>[194,195]</sup> Dies führt dazu, dass die Phenylringe im *cis*-Isomer um 60° gegeneinander verdreht sind.<sup>[194,195]</sup> Der Abstand der *para*-Kohlenstoffatome verringert sich gleichzeitig um  $\sim 3$  Å.<sup>[190–195]</sup> Die *trans-cis*-Isomerisierung von Azobenzol kann zu zwei unterschiedlichen Enantiomeren führen.<sup>[196]</sup> Durch die gewinkelte Struktur des *cis*-Isomers ergibt sich ein Dipolmoment von 3 D, das *trans*-Azobenzol besitzt hingegen kein Dipolmoment.<sup>[180,184]</sup>

Die Isomerisierung von Azobenzol läuft sehr schnell<sup>[197–199]</sup> und mit hohen Quantenausbeuten ab.<sup>[187,200–203]</sup> Von großer Bedeutung ist, dass Azobenzol und seine Derivate über viele Schaltcyclen stabil sind.<sup>[199,204]</sup> Die genaue Lage der Absorptionsbanden wird stark von den Substituenten beeinflusst,<sup>[199,205–207]</sup> während die Geschwindigkeit der Isomerisierung und die Quantenausbeute zusätzlich vom Lösungsmittel abhängt.<sup>[199]</sup>

### 1.5.5 Diazocin

Dibenzodiazocine (Diazocine) besitzen zusätzlich zur Azofunktion in deren *ortho*-Position eine Ethylenbrücke zwischen den Phenylringen.<sup>[208]</sup> Durch die Verbrückung ändern sich die Eigenschaften des Photoschalters dramatisch.<sup>[209,210]</sup> Die Spannung des Diazocinrings sorgt dafür, dass die *cis*-Konfiguration stabiler ist als die *trans*-Konfiguration, woraus sich ein umgekehrtes

Schaltverhalten im Vergleich zum Azobenzol-Stammsystem ergibt.<sup>[209,210]</sup> Zusätzlich sind die Phenylringe an einer Rotation<sup>[196,211]</sup> gehindert, was zu einer besseren Energieübertragung bei der Isomerisierung führt.<sup>[212]</sup> Der Unterschied im Abstand der Kohlenstoffatome in *para*-Position zur Azogruppe ist mit  $\sim 6.3 \text{ \AA}$  in der *cis*-Konfiguration und  $\sim 8.5 \text{ \AA}$  im *trans*-Isomer etwas geringer als im Azobenzol (**Abb. 1.16**).<sup>[213]</sup>



**Abb. 1.16:** Dibenzodiazocin liegt bevorzugt im gelben *cis*-Isomer vor. Belichtung mit  $385 \text{ nm}$  führt zur Bildung des roten *trans*-Isomers, welches zwei unterschiedlich stabile Konformationen (*twist* und *chair*) annehmen kann. Der Abstand der Kohlenstoffatome in *para*-Position zur Azobrücke erhöht sich in beiden Fällen um etwa  $2.2 \text{ \AA}$ . Die Rückisomerisierung erfolgt thermisch oder mit grünem Licht (zum Beispiel  $520 \text{ nm}$ ).

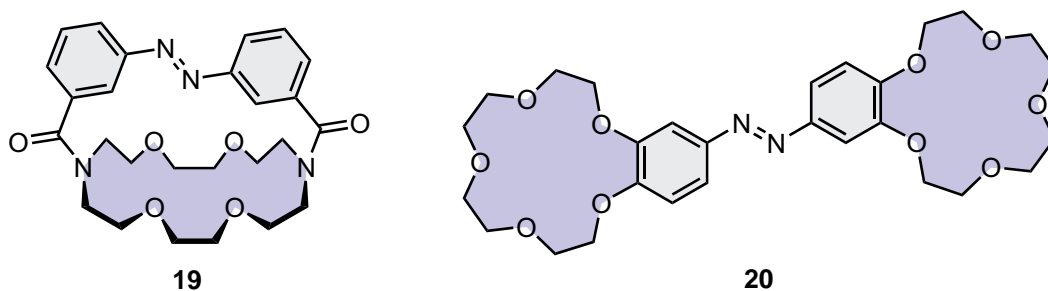
Im Vergleich zum unverbrückten Azobenzol ist die  $n\pi^*$ -Bande des *cis*-Diazocins blauverschoben.<sup>[205,210]</sup> Die  $n\pi^*$ -Bande des *trans*-Isomers ist demgegenüber um  $86 \text{ nm}$  rotverschoben.<sup>[210]</sup> Dies führt dazu, dass das gelbe *cis*-Diazocin beim Schaltvorgang in das rote *trans*-Diazocin übergeht.<sup>[210]</sup> Die gute Trennung der  $n\pi^*$ -Banden der beiden Isomere ermöglicht es, dass die Isomerisierung von Diazocin in beide Richtungen durch Bestrahlung in die jeweilige  $n\pi^*$ -Bande mit sichtbarem Licht und hohen Konversionen erfolgen kann.<sup>[210]</sup> Dabei führt die *cis-trans*-Isomerisierung mit einer Wellenlänge von  $385 \text{ nm}$  zu einem photostationären Gleichgewicht mit einem *trans*-Anteil von  $92 \%$  in Hexan, während die Rückisomerisierung mit  $520 \text{ nm}$  vollständig erfolgt.<sup>[210]</sup>

Die thermische Halbwertszeit des *trans*-Diazocins in Hexan beträgt  $4.5 \text{ h}$  bei  $28.5^\circ\text{C}$ .<sup>[210]</sup> Das *trans*-Isomer kann in zwei unterschiedlichen Konformationen vorliegen: der *twist*-Form und der *chair*-Form.<sup>[212,213]</sup> Aufgrund der Energiedifferenz von  $2.9 \text{ kcal mol}^{-1}$  liegt die *twist*-Konformation bevorzugt vor.<sup>[213]</sup>

Ein weiterer Vorteil, den Diazocin gegenüber Azobenzol hat, sind die höheren Quantausbeuten der Isomerisierungen bei Belichtung in die  $n\pi^*$ -Banden. Für die *cis-trans*-Isomerisierung beträgt diese  $72 \%$  gegenüber  $47\text{--}53 \%$  und für die *trans-cis*-Isomerisierung  $50 \%$  gegenüber  $24\text{--}32 \%$ .<sup>[200,202,210]</sup> Wie auch Azobenzol weist das Diazocin eine hohe Photostabilität auf und zeigt keine Zeichen einer Photodegradierung.<sup>[210]</sup> Durch die geringere Energie des Lichts, welches für eine effektive Isomerisierung benötigt wird, lässt sich Diazocin mit empfindlicheren Substituenten kombinieren als das Stamm-Azobenzol.<sup>[210]</sup>

## 1.6 Photoschaltbare Anionenrezeptoren

Durch die Kombination von Rezeptoren mit photoschaltbaren Einheiten lassen sich photoschaltbare Rezeptoren erhalten. Photoschaltbare Rezeptoren sind für die selektive Bindung und Erkennung von Ionen von großem Interesse.<sup>[163]</sup> Dieses Interesse begann mit den Pionierarbeiten von SHINKAI *et al.*<sup>[214–217]</sup> In ihren Untersuchungen konnten die Autoren zeigen, dass sowohl ein azobenzolverbrückter Azakronenether (**19**) als auch azobenzolverbrückte Bis-Kronenether in Abhängigkeit der Konfiguration des Azobenzols unterschiedliche Bindungseigenschaften zu Alkalimetallionen aufweisen (**Abb. 1.17**).<sup>[214,215]</sup> Mit Azobis(benzo-[15]Krone-5) (**20**) konnte ein effizienter Transport von Kaliumionen durch eine *ortho*-Dichlorbenzol-Membran erreicht werden, wenn das Azobenzol auf der Seite der K<sup>+</sup>-haltigen wässrigen Phase in der *cis*-Konfiguration vorliegt und auf der anderen Seite wieder in die *trans*-Konfiguration überführt wird, um das Metallion freizusetzen.<sup>[216,217]</sup>



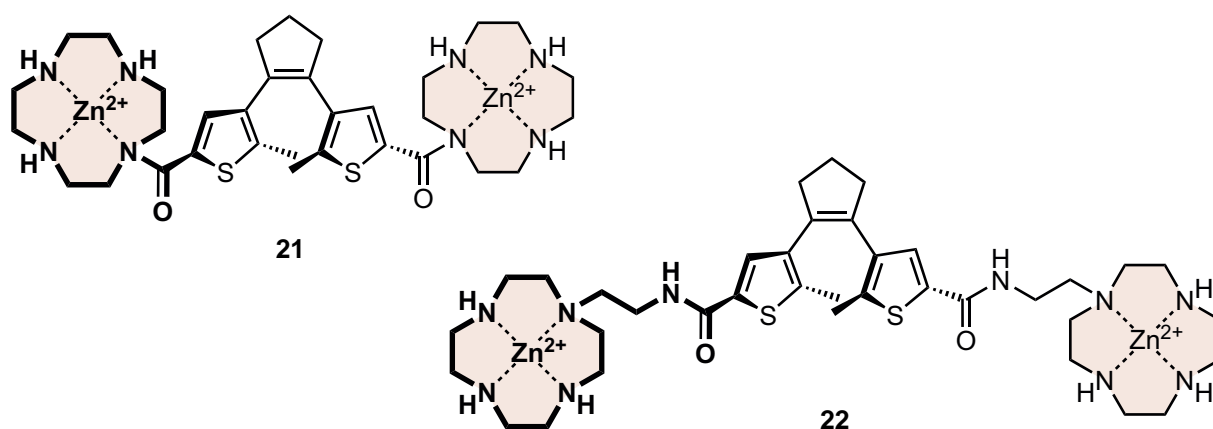
**Abb. 1.17:** Zwei von SHINKAI *et al.* untersuchte, photoschaltbare Kationenrezeptoren mit Azobenzol als photoschaltbarer Einheit.<sup>[214–217]</sup>

Das erste Beispiel für einen photoschaltbaren Anionenrezeptor bestand aus zwei methylierten, makrocyclischen Polyammonium-Einheiten, welche mit zwei Azobenzolen verbrückt wurden.<sup>[218]</sup> Als Schalteinheiten wurden neben Azobenzolen<sup>[218–223]</sup> auch Diarylethene<sup>[224,225]</sup> und starre Stilbene<sup>[226,227]</sup> untersucht. Die untersuchten Bindungsmotive sind neben den Polyammonium-Liganden<sup>[218]</sup> auch Harnstoffderivate,<sup>[220,223,224,227]</sup> Amide,<sup>[224]</sup> Aryltriazole,<sup>[219,222,228]</sup> aber auch Käfigstrukturen<sup>[225]</sup> und chirale Einheiten wie enantiomerenreines BINOL<sup>[226]</sup> beziehungsweise Harnstoff, substituiert mit Kohlenhydraten als chirale Selektoren.<sup>[221]</sup> In den meisten Fällen war Chlorid Gegenstand der Untersuchungen.<sup>[219,222–224,226–228]</sup> Je nach Umfang und Zielsetzung wurden weitere Halogenide,<sup>[219,220,224,226,227]</sup> Carboxylate,<sup>[220,221,227]</sup> Sulfat,<sup>[219,220,227]</sup> Nitrat,<sup>[219,227]</sup> Monophosphat<sup>[220,226,227]</sup> oder größere anionische Strukturen<sup>[218,225]</sup> untersucht.

Mit schaltbaren Anionenrezeptoren lässt sich beispielsweise ein Transport von Chlorid durch Lipid- beziehungsweise Plasmamembranen verwirklichen.<sup>[223]</sup> Verschiedene Rezeptoren, welche aus Azobenzol und Harnstoffderivaten aufgebaut sind, zeigten in der *cis*-Konfiguration Transportaktivität in Lipiddoppelschichten, während die *trans*-Konfiguration nur sehr geringe

Aktivität aufwies. Durch Belichtung mit UV-Licht (365 nm) konnte die Aktivität durch *trans-cis*-Isomerisierung *in situ* angeschaltet werden.

In der Arbeitsgruppe KÖNIG wurden Diarylethene mit Zink-Cyclen-Einheiten (**21** und **22**) untersucht (**Abb. 1.18**).<sup>[229]</sup> Diese Rezeptoren ließen sich mit 312 nm zu über 90 % von der offenen in die geschlossene Form schalten. Bestrahlung mit sichtbarem Licht (>420 nm) lieferte wieder die offene Form. Beide Verbindungen zeigten allerdings ausgeprägte Photodegradierung, welche der Labilität der Amidbindungen zugeschrieben wurde. In Indikatorverdrängungsassays wurde die Koordination verschiedener Phosphatspezies untersucht. Aus den Experimenten konnten allerdings keine aussagekräftigen Rückschlüsse in Bezug auf einen Unterschied der Bindungseigenschaften der beiden Formen der Rezeptoren **21** und **22** gezogen werden.<sup>[229]</sup>



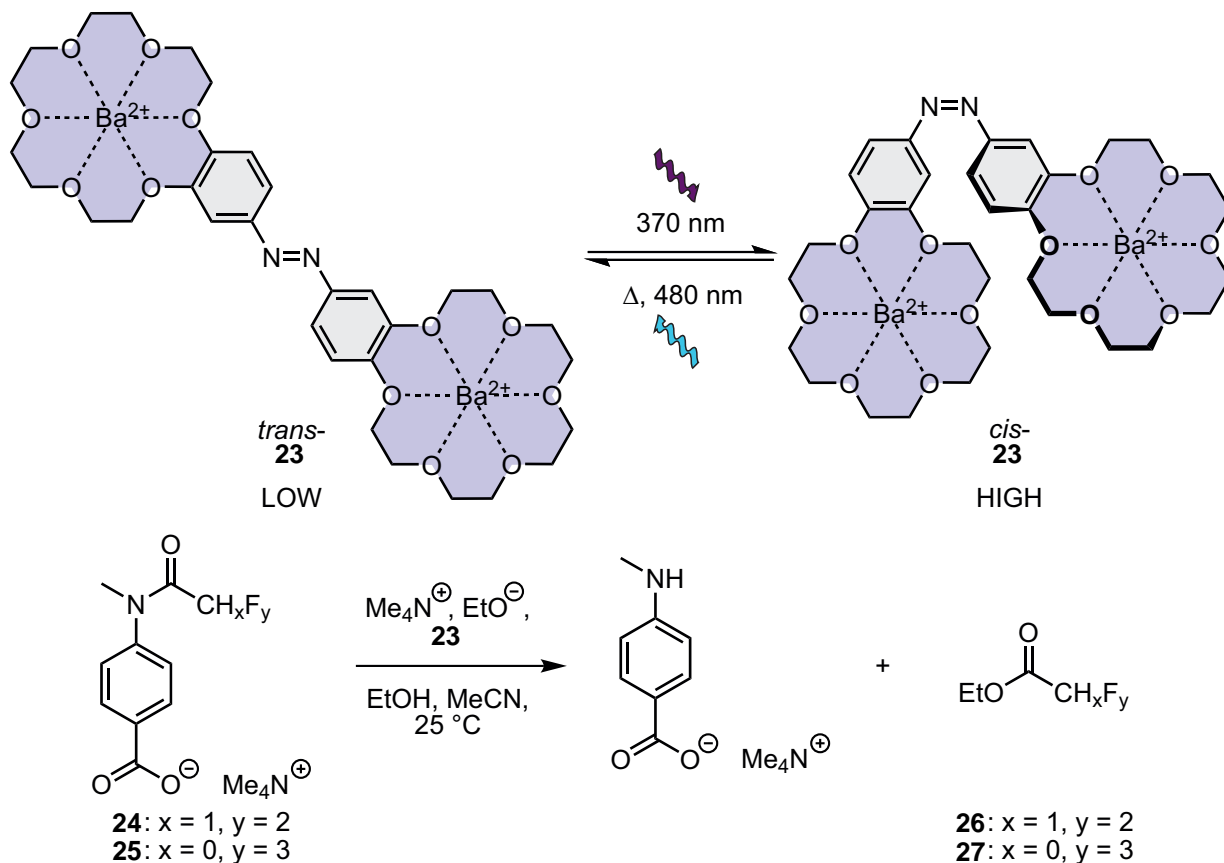
**Abb. 1.18:** In der Arbeitsgruppe KÖNIG untersuchte Phosphatrezeptoren mit Diarylethen als photoschaltbare Einheit sowie Zink-Cyclen-Einheiten als Bindungsstellen. Die Rezeptoren **21** und **22** zeigten Photodegradierung und ein komplexes Koordinationsverhalten (**22**) beziehungsweise keinen signifikanten Unterschied bei der Koordination von Diphosphat zwischen offener und geschlossener Form (**21**).<sup>[229]</sup>

## 1.7 Photoschaltbare Template als Katalysatoren

Photoschalter wurden bereits in einer Vielzahl photoschaltbarer Katalysatoren eingesetzt.<sup>[145]</sup> Eine Gruppe davon sind photochrome Template. Diese funktionieren nach einem AN/AUS-Prinzip, wobei die Konfiguration der Schalteinheit über den Zustand entscheidet.<sup>[145]</sup> In der AN-Konfiguration werden die Reaktanden so zueinander ausgerichtet, dass eine Reaktion durch ihre räumliche Nähe in einer dem Übergangszustand ähnlichen Anordnung begünstigt wird.<sup>[145]</sup> In der AUS-Konfiguration läuft die zu katalysierende exotherme Reaktion dagegen mit einer möglichst geringen Hintergrundaktivität ab.<sup>[145]</sup>

Mit dem Bis-Barium-Komplex **23** von Azobis(benzo-[18]Krone-6) wird die Reaktionsgeschwindigkeit der basischen Ethanololyse von 4-Carboxy(fluoracet)aniliden (**24** und **25**) im photostationären Gleichgewicht (370 nm, 95 % *cis*) um einen Faktor von etwa 1200 erhöht

(Abb. 1.19).<sup>[230]</sup> Jedoch besitzt auch das reine *trans*-Isomer eine deutliche katalytische Aktivität und führt zu einer über 200-fach erhöhten Umsetzung im Vergleich zur Reaktion ohne Katalysator.<sup>[230]</sup>



**Abb. 1.19:** Die basische Ethanololyse der 4-Carboxy(fluoracet)anilide **24** und **25** wird vom Bis-Barium-Azobis(benzo-[18]Krone-6)-Komplex (**23**) katalysiert. In der *cis*-Konfiguration war die Reaktionsgeschwindigkeit im Vergleich zur unkatalysierten Reaktion um einen Faktor von ~1200 erhöht (HIGH), das *trans*-Isomer führte zu einer Erhöhung um einen Faktor von über 200 (LOW).<sup>[230]</sup>

Ein Nachteil von photochromen Templaten als Katalysatoren ist, dass die Produkte am aktiven Katalysator stärker gebunden werden können als die Edukte. Dies führt zu einer Produktinhibition, wodurch der Katalysator nicht mehr für weitere Umsetzungen zur Verfügung steht.<sup>[145,231]</sup> So kam es im Verlauf der Katalyse mit dem Katalysator **23** fünf Äquivalenten Substrat zu einer deutlichen Produktinhibition.<sup>[230]</sup>

Eine noch stärkere Produktinhibition trat bei einem mit zwei Adenin-Bindungseinheiten substituierten Azobenzol auf. Dieses katalysiert in der *cis*-Konfiguration die Reaktion eines Amins mit einem Nitrophenylester, während das *trans*-Isomer keine signifikante Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit bewirkt.<sup>[232]</sup> In Anwesenheit von einem Äquivalent des Produkts wurde der Katalysator schon nahezu vollständig inhibiert.<sup>[232]</sup>

Die Verwendung der photochromen Einheit ist jedoch nicht allein auf die geometrische Änderung und die damit verbundene Regulierung der katalytischen Aktivität beschränkt. Die Energie der Isomerisierung von Azobenzol ( $\Delta_{\text{Isom}} H^\circ \sim 49 \text{ kJ mol}^{-1}$ )<sup>[233,234]</sup> lässt sich ebenfalls nutzen. In einem mit Azobenzol verbrückten Protein reicht die im Rahmen der *trans-cis*-Isomerisierung zugeführte Energie aus, um eine mit der Konfigurationsänderung einhergehende Faltung des Proteins zu ermöglichen, welche ungefähr  $2 \text{ kcal mol}^{-1}$  benötigt.<sup>[235]</sup> Die thermische Rückisomerisierung führt schließlich wieder zur ungefalteten Konformation. Diese Energie der Photoisomerisierung kann auch für eine Produktfreisetzung genutzt werden, womit sich endergone Reaktionen aus dem Gleichgewicht treiben lassen.

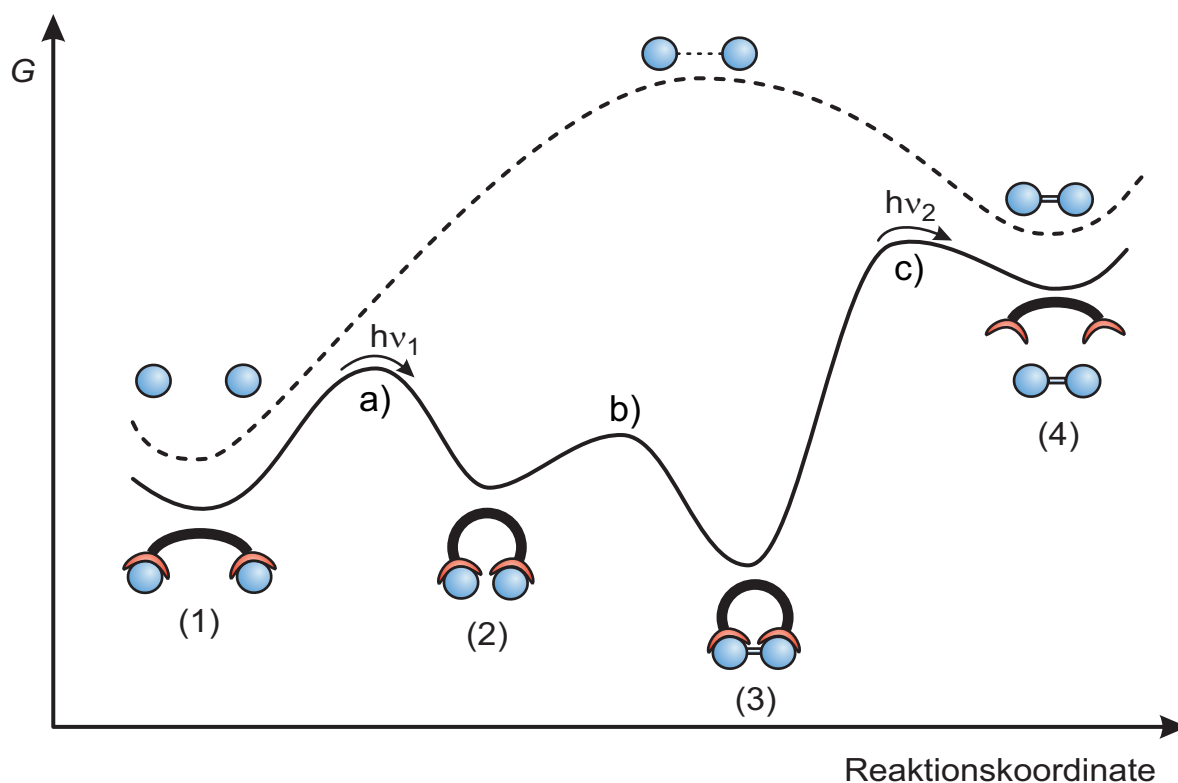
## 1.8 Lichtgetriebene Vanadat Kondensation

In der Arbeitsgruppe HERGES wurde ein Konzept für die Umwandlung von Lichtenergie in chemische Energie entwickelt.<sup>[97,144,209,236,237]</sup> Der Energiegewinn beruht – wie bei der ATP-Synthase – auf der Kondensation von Oxoanionen. Ziel ist es, eine lichtgetriebene Kondensation von Phosphaten zu erreichen. Um eine solche endergone Reaktion zu ermöglichen und das System aus dem Gleichgewicht auszulenken, wird ein Rezeptor benötigt, der mehrere Voraussetzungen erfüllen muss, die auch bei der ATP-Synthase eine wichtige Rolle spielen (vgl. **Anhang B**).

Für die Kondensation zweier Oxoanionen werden zwei Bindungsstellen benötigt. Diese Bindungsstellen müssen stark genug sein, die Anionen auch in Wasser binden zu können, aber auch die Freisetzung des Produkts ermöglichen. Zudem müssen sie unterschiedliche Konformationen annehmen können, die unterschiedliche Assoziationskonstanten für die Bindung von Substraten und Produkt besitzen. Im einfachsten Fall lässt sich das durch zwei strukturell stark unterschiedliche Konformationen erreichen – einer offenen, mit einer hohen Affinität für die Substrate und einer geringen Affinität für das Produkt sowie einer geschlossenen Konformation mit umgekehrten Bindungseigenschaften. Nach der Bindung der Substrate wird die offene Konformation in die geschlossene Konformation überführt. Wenn die COULOMB-Abstoßung der gebundenen Oxoanionen ausreichend herabgesetzt ist und die Bindung des Produkts mit einem ausreichend großen Energiegewinn verbunden ist, läuft die Produktbildung spontan ab. Durch Überführen des Rezeptors in die offene Konformation wird das Produkt freigesetzt und es können neue Substrate gebunden werden. Für die Freisetzung wird am meisten Energie benötigt, da der stabile Produktkomplex aufgebrochen werden muss. Reicht die zugeführte Energie nicht aus, kommt es zur Produktinhibition. Die Kopplung an Licht als Energiequelle erfolgt über ein Photochrom, welches bei Belichtung die reversiblen Konformationsänderungen der Bindungsstellen auslösen kann. In **Abb. 1.20**



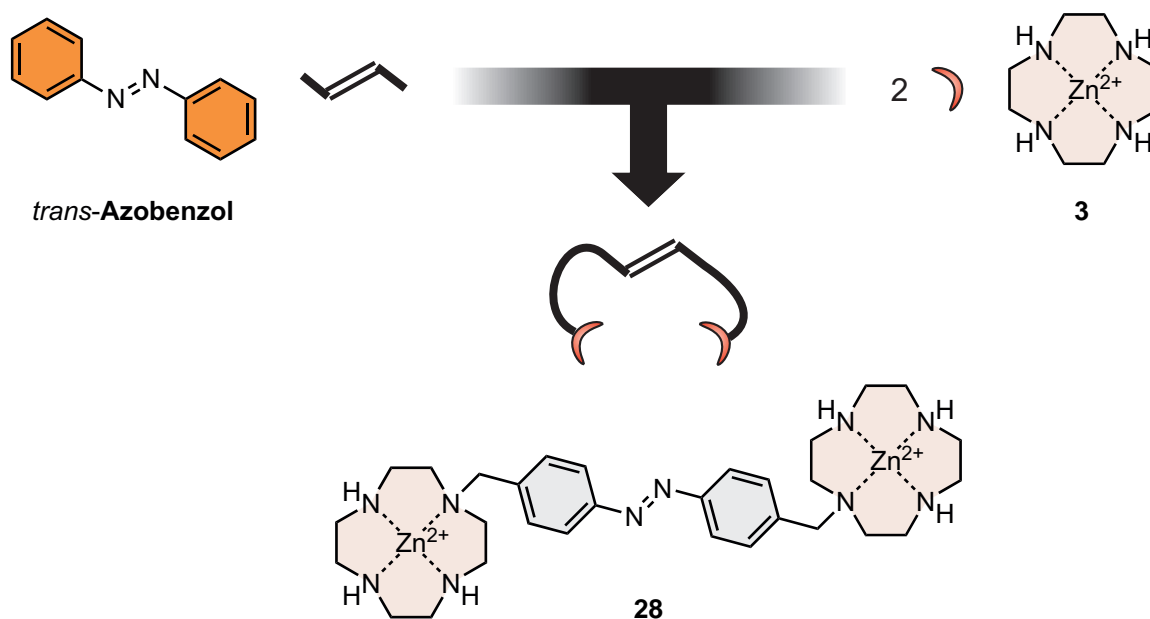
ist der schematische Energieverlauf der Oxoanionenkondensation mit Rezeptor dem Verlauf ohne Rezeptor gegenübergestellt.



**Abb. 1.20:** Schematischer Energieverlauf der Oxoanionenkondensation ohne (---) und mit Rezeptor (—). Die Kondensation ist in Abwesenheit des Rezeptors endotherm. Der Rezeptor bindet die Monomere (1) und wird anschließend durch Belichtung (a)) in eine geschlossene Konformation (2) überführt, in der die Kondensationsreaktion (b)) spontan abläuft. Das Produkt wird in der geschlossenen Konformation so stark gebunden (3), dass die zur Kondensation benötigte Energie überkompensiert wird. Durch Belichtung mit Licht einer anderen Wellenlänge (c)) wird der Rezeptor wieder in die offene Konformation überführt und das Produkt freigesetzt (4). Die Abbildung wurde mit Änderungen übernommen von HERGES.

Ein solcher Rezeptor wurde auf seine Fähigkeit zur lichtgetriebenen Oxoanionen-kondensation hin untersucht.<sup>[97,144,209,236,237]</sup> Der Rezeptor **28** (**Abb. 1.21**) besteht aus einer Azobenzoleinheit sowie zwei Zink-Cyclen-Einheiten, welche über Methylenbrücken an die *para*-Positionen des Azobenzols gebunden sind. Dadurch wird eine einfache Synthese ermöglicht. Jede Zink-Cyclen-Einheit dient zur Bindung eines Anions. Die Konfigurationsänderungen des Azobenzols sorgen für die Übergänge zwischen den Bindungsmodi. Als Substrat wurde Vanadat verwendet. Darüber hinaus wurden die Koordinationseigenschaften an verschiedene Phosphatspezies untersucht.<sup>[144]</sup> Der Rezeptor **28** bindet ebenfalls an Thymidin-Gruppen von DNA und wurde bereits erfolgreich für die Konformationsänderung von DNA durch Belichtung verwendet.<sup>[238]</sup>

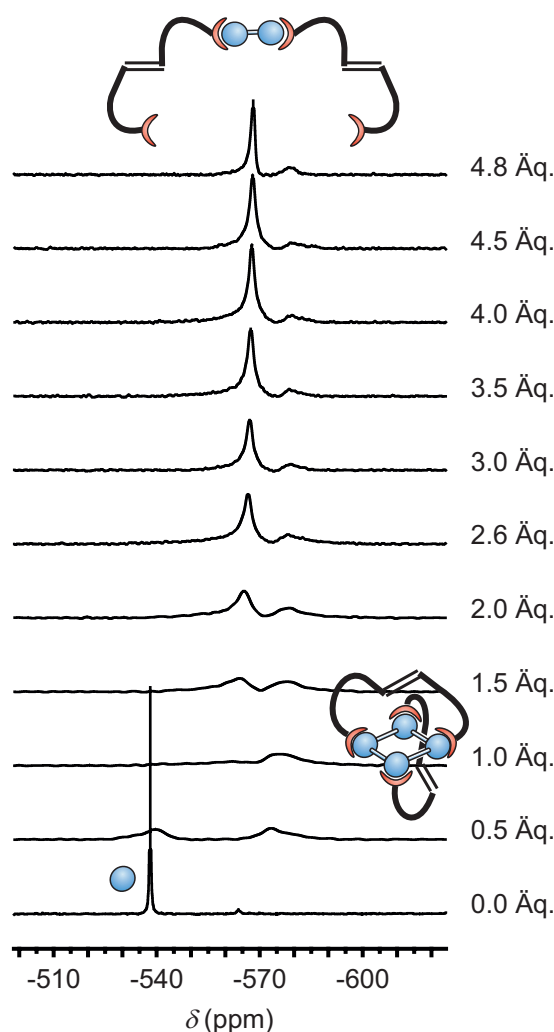




**Abb. 1.21:** Ein photoschaltbarer Rezeptor zur lichtgetriebenen Oxoanionen Kondensation lässt sich aus der Kombination einer Schalteinheit (Azobenzol) sowie zwei Zink-Cyclenen (**3**) als Bindungsstellen aufbauen. Die Methylenbrücken zwischen der Schalteinheit und den Bindungsstellen sorgen für eine einfache Synthese des Rezeptors **28**.<sup>[97,144,209,237,238]</sup>

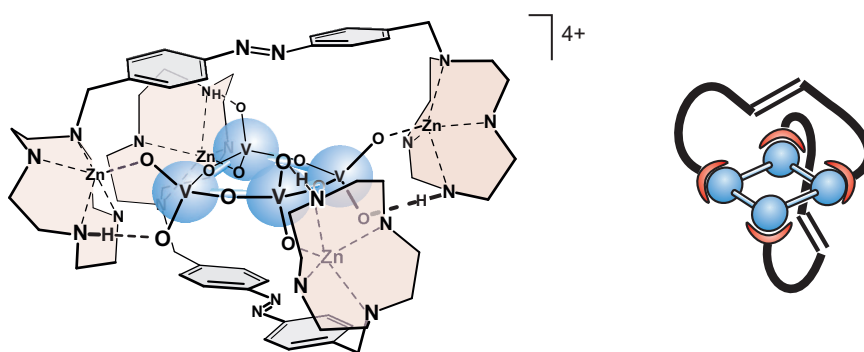
Das Koordinationsverhalten des reinen *trans*-Rezeptors **28** wurde in  $^{51}\text{V}$ -NMR-Titrationsexperimenten bei unterschiedlichen pH-Werten (7.5, 8.5, 9.5, 10.5) untersucht. Der wesentliche Unterschied bestand in der Lage des Vanadatgleichgewichts am Startpunkt sowie in der Signalverschiebung aufgrund unterschiedlicher Protonierung der Vanadatspezies<sup>[97,144,239,240]</sup> Mit steigender Konzentration des *trans*-Rezeptors **28** konnte eine Verschiebung des Gleichgewichts von Monovanadat zu Tetra- und Divanadat beobachtet werden, welche mit einer Verbreiterung der Signale einherging.<sup>[144]</sup>

Eine Gleichgewichtsanalyse der Bildung der Vanadat-Rezeptor-Komplexe wurde mit den Daten durchgeführt, die bei pH 9.5 erhalten wurden (**Abb. 1.22**).<sup>[97,144,237]</sup> Die Analyse anhand der Integrale der  $^{51}\text{V}$ -NMR-Signale ergab, dass bevorzugt ein Komplex aus einem Tetravanadat und zwei *trans*-Rezeptoren **28** gebildet wird. Mit zunehmendem Verhältnis von Rezeptor **28** zu Vanadat ist dagegen die Bildung eines Komplexes aus zwei Rezeptormolekülen, einem Divanadat und zwei Hydroxid-Ionen bevorzugt.<sup>[97,144,237]</sup>

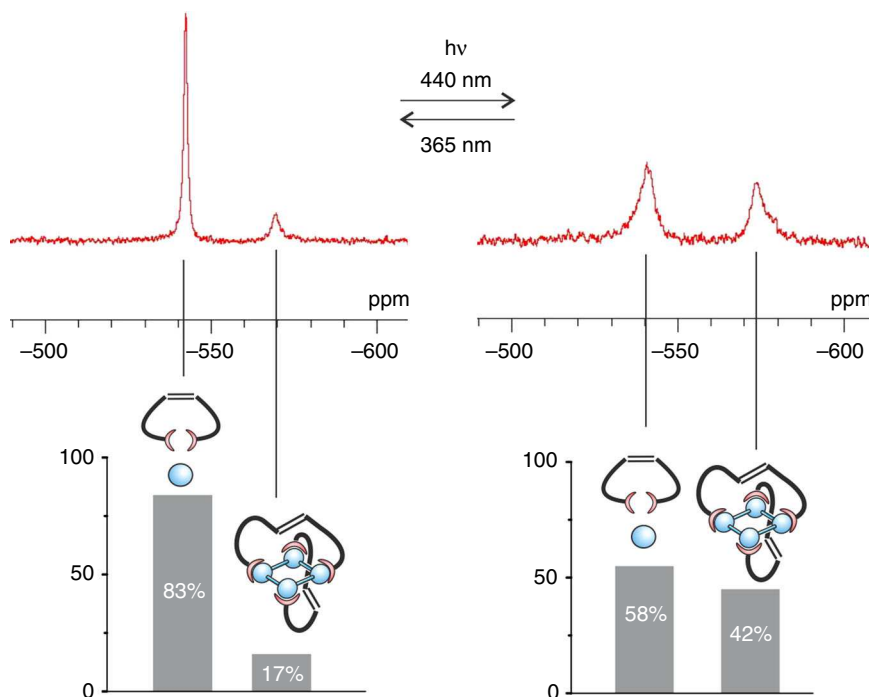


**Abb. 1.22:** Ausgewählte Schritte der  $^{51}\text{V}$ -NMR-Titration einer MonovanadatLösung mit dem *trans*-Rezeptor **28** bei pH 9.5.<sup>[97,144,237]</sup> Durch die Rezeptorzugabe verbreitert sich das ursprünglich neben einem kleinen Divanadatsignal fast ausschließlich vorliegende Monovanadatsignal. Das Divanadatsignal verschwindet vollständig. Stattdessen bildet sich ein breites Signal im Bereich von Tetravanadat. Mit steigender Rezeptorkonzentration nimmt das Monovanadatsignal weiter ab, dafür bildet sich mit steigendem Rezeptorüberschuss ein Divanadatsignal, welches schließlich das Hauptsignal wird. Die möglichen Komplexstrukturen sind in Form von schematischen Darstellungen an den jeweiligen Signalen dargestellt. Zusammensetzung der Lösungen:  $[\text{Na}_3\text{VO}_4]_{\text{t}} = 1.5 \text{ mmol L}^{-1}$ ,  $[\text{CHES}]_{\text{t}} = 100 \text{ mmol L}^{-1}$ ,  $[\text{NaOH}]_{\text{t}} = 50 \text{ mmol L}^{-1}$ ,  $[\text{trans-28}] = 0.0\text{--}7.2 \text{ mmol L}^{-1}$ ,  $\text{D}_2\text{O}:\text{H}_2\text{O} = 1:9$ ,  $V = 600 \text{ }\mu\text{L}$ ,  $T = 298 \text{ K}$ .<sup>[97,144,237]</sup> Abbildung mit Änderungen übernommen von GEHL.<sup>[144]</sup>

DFT-Rechnungen legen für den Komplex aus zwei *trans*-Rezeptoren (**28**) und cyclischem Tetravanadat eine tennisballförmige Struktur nahe (**Abb. 1.23**).<sup>[97,144,237]</sup> Ähnlich zur Bindung von Monovanadat an Zink-Benzylcyclen (**18**)<sup>[101]</sup> werden die beiden nicht-verbrückenden Sauerstoffatome jeder Vanadateinheit von einer Cyclen-Einheit gebunden. Dies führt zur maximal möglichen Stabilisierung des Tetravanadats im tennisballförmigen Komplex.<sup>[97]</sup>



**Abb. 1.23:** Struktur und schematische Darstellung des tennisballförmigen Komplexes, der sich aus zwei photoschaltbaren Rezeptoren **28** und Tetravanadat bildet. Laut DFT-Rechnungen weist dieser Komplex eine sehr geringe Spannungsenergie auf. [97,144,237] Aus Gründen der Übersichtlichkeit sind nur Protonen, die an Wasserstoffbrückenbindungen beteiligten Protonen dargestellt. Abbildung mit Änderungen übernommen von HERGES.



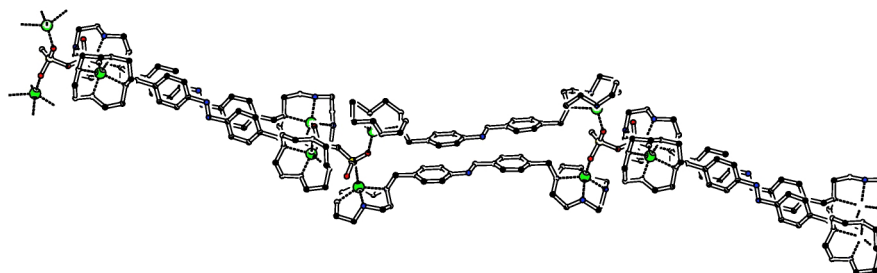
**Abb. 1.24:** Die Schaltung des Vanadatgleichgewichts mit dem photoschaltbaren Rezeptor **28** wurde in  $^{51}\text{V}$ -NMR-Experimenten untersucht. Die Belichtung mit 365 nm führt zu einem photostationären Gleichgewicht mit 70 % *cis*-Rezeptor **28** und einem Vanadat-Anteil von 83 % in Monovanadat und 17 % in Tetravanadat. Die *cis-trans*-Isomerisierung mit 440 nm führt zu einer Kondensation des Vanadats zu Tetravanadat (42 % Vanadatanteil). Zusammensetzung der Lösung:  $[\text{Na}_3\text{VO}_4] = 1.5 \text{ mmol L}^{-1}$ ,  $[\text{CHES}] = 100 \text{ mmol L}^{-1}$ ,  $[\text{NaOH}] = 50 \text{ mmol L}^{-1}$ ,  $[\mathbf{28}] = 0.75 \text{ mmol L}^{-1}$ ,  $\text{D}_2\text{O}:\text{H}_2\text{O} = 1:9$ ,  $I = 150 \text{ mmol L}^{-1}$ . Die Abbildung wurde aus der Literatur [237] übernommen (veröffentlicht unter der *Creative Commons Attribution 4.0 International License*, s. <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Durch die Kombination von  $^1\text{H}$ -NMR- und  $^{51}\text{V}$ -NMR-Messungen mit DFT-Rechnungen wurde bestimmt, dass der *cis*-Rezeptor **28** (Zn–Zn-Abstand  $\sim 4\text{ \AA}$ ) im Gegensatz zum *trans*-Rezeptor **28** (Zn–Zn-Abstand  $\sim 11\text{ \AA}$ ) keinen Komplex mit Vanadat bildet.<sup>[97,144,237]</sup> Stattdessen sprechen DFT-Rechnungen dafür, dass ein  $\mu$ -Hydroxokomplex ausgebildet werden kann,<sup>[97,237]</sup> wie es für andere verbrückte Zink-Cyclene beschrieben wurde.<sup>[58,67,79,241]</sup>

Anhand von Schaltexperimenten konnte gezeigt werden, dass bei Belichtung mit 365 nm und anschließender Rückisomerisierung mit 440 nm das Vanadatgleichgewicht von Tetravanadat zu Monovanadat und wieder zurückgeschaltet werden kann (**Abb. 1.24**).<sup>[97,144,237]</sup>

Die vollständige Freisetzung des gesamten Tetravanadats aus dem tennisballförmigen Komplex würde zu einem Zustand führen, der  $25.6\text{ kcal mol}^{-1}$  über dem Ausgangszustand liegt.<sup>[237]</sup> Allerdings liegt das System stets im Gleichgewicht vor und freigestztes Tetravanadat hydrolysiert schnell zurück zu Monovanadat.<sup>[237]</sup>

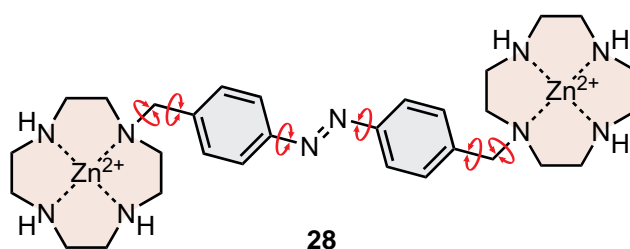
Mit Diphosphat konnten die bisher einzigen Kristallstrukturen einer Verbindung zwischen dem Rezeptor **28** und Oxoanionen erhalten werden (**Abb. 1.25**). Es bildete sich ein kettenförmiges Koordinationspolymer, in welchem ein Diphosphat-Ion an jeder Phosphateinheit von je zwei *trans*-Rezeptoren **28** koordiniert wird, welche parallel zueinander angeordnet sind.



**Abb. 1.25:** Die Kristallstruktur des photoschaltbaren Rezeptors **28** in der *trans*-Konfiguration mit Diphosphat hat die Form eines kettenförmigen Koordinationspolymers. Die Abbildung wurde aus der Dissertation von GEHL übernommen.<sup>[144]</sup>

## Aufgabenstellung

Mit dem photoschaltbaren Rezeptor **28** konnte erfolgreich die reversible, lichtgetriebene Kondensation von Oxoanionen gezeigt werden.<sup>[97,144,237]</sup> Allerdings wurde bei den Untersuchungen ein komplexes Koordinationsverhalten beobachtet (**Abschnitt 1.8**). Dies liegt darin begründet, dass der Rezeptor **28** eine hohe Flexibilität aufweist. Diese ergibt sich insbesondere aus der freien Rotation um die Einfachbindungen der Methylenbrücken zwischen der photoschaltbaren Einheit und den Zink-Cyclen-Einheiten. Die ungehinderte Rotation der Bindungsstellen führt dazu, dass der Rezeptor **28** in der offenen Konformation (der *trans*-Konfiguration des Azobenzols) sehr gute Bindungseigenschaften für Oxoanionen aufweist. So bilden sich mit dem *trans*-Rezeptor **28** und Tetravanadat, Divanadat beziehungsweise Diphosphat Komplexe unterschiedlicher Strukturen und Stöchiometrien.<sup>[97,144,237]</sup> In der geschlossenen Konformation (*cis*-Konfiguration) ist die Bildung eines  $\mu$ -Hydroxokomplexes wahrscheinlich, welcher die Koordination von Vanadat verhindert.<sup>[97,144,237]</sup> Zusätzlich zur Rotation der Zink-Cyclen-Einheiten ist eine Rotation der Phenylringe des Azobenzols möglich.<sup>[196,211]</sup> In **Abb. 2.1** sind die möglichen Rotationen im Rezeptor **28** dargestellt.



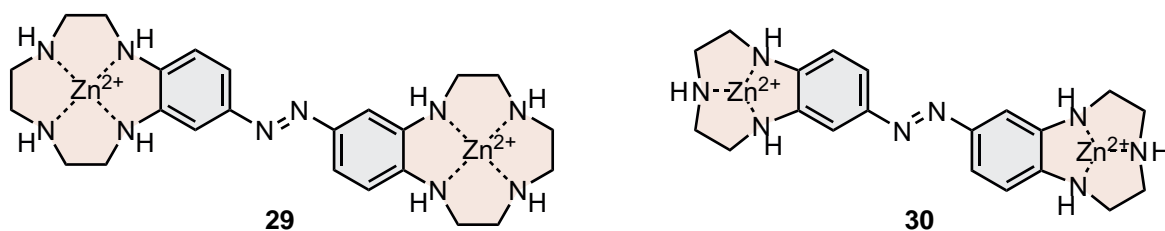
**Abb. 2.1:** Der photoschaltbare Rezeptor **28** besitzt viele Einfachbindungen, um die Rotationen möglich sind (rote Pfeile).

Eine Verringerung der Freiheitsgrade des photoschaltbaren Rezeptors sollte das Koordinationsverhalten deutlich vereinfachen und zu einem Schaltzyklus führen, wie er in **Abb. 1.20** und **2.5** (oben) dargestellt ist. In diesem Fall sollte die offene Form die Monomere binden und die geschlossene Form die Kondensation ermöglichen und das Dimer am stärksten binden.

Die Rotation der Bindungsstellen lässt sich unterdrücken, indem sie direkt an die Phenylringe der photoschaltbaren Einheit gebunden werden. Durch eine solche Anellierung lassen

sich sämtliche Konformationsänderungen verhindern, die den Konfigurationsänderungen der photoschaltbaren Einheit entgegenwirken, sodass im Rahmen der Isomerisierung eine effiziente Übertragung der strukturellen Änderungen der photoschaltbaren Einheit auf die Bindungsstellen gewährleistet ist.

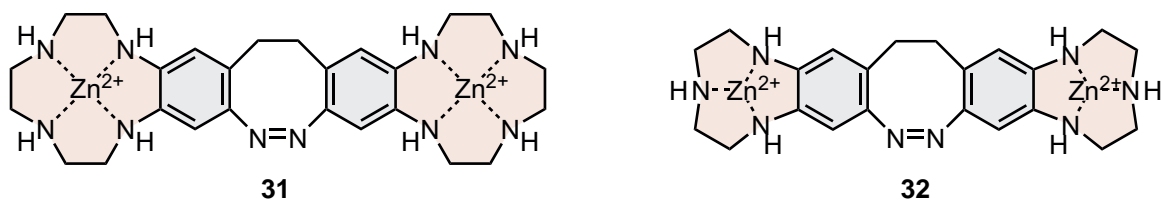
Neben Zink-Cyclen (**3**) eignet sich auch Zink-Triazacyclononan (**8**) als Bindungsstelle für einen solchen Rezeptor (vgl. **Abschnitt 1.2**). In **Abb. 2.2** sind die auf Azobenzol basierenden Rezeptoren **29** und **30** mit anellierten Zink-Cyclen- beziehungsweise Zink-Triazacyclononan-Einheiten dargestellt.



**Abb. 2.2:** Die azobenzolbasierten Rezeptoren **29** und **30** mit anellierten Zink-Cyclen- beziehungsweise Zink-Triazacyclononan-Einheiten sind denkbare, weniger flexible Weiterentwicklungen des bereits untersuchten photoschaltbaren Rezeptors **28**.

In den Rezeptoren **29** und **30** kann es immer noch zu einer Rotation der Phenylringe der Azobenzoleinheit<sup>[211]</sup> kommen. Diese konformationellen Änderungen verringern die Effizienz des Energieübertrags im Rahmen der Photoisomerisierung.<sup>[212]</sup>

Im Diazocin (vgl. **Abschnitt 1.5.5**) sind die Phenylringe zusätzlich zur Azogruppe durch eine Ethyleneinheit verbrückt, welche die Rotation um die C–N-Bindung stark einschränkt.<sup>[212]</sup> Gleichzeitig verändert sich die Stabilität der Isomere, sodass das *cis*-Isomer stabiler ist als das *trans*-Isomer. Ein analog zu den Azobenzol-Derivaten **29** und **30** aufgebauter Rezeptor **31** beziehungsweise **32** (**Abb. 2.3**) liegt dementsprechend bevorzugt in der geschlossenen, produktbindenden Form vor.

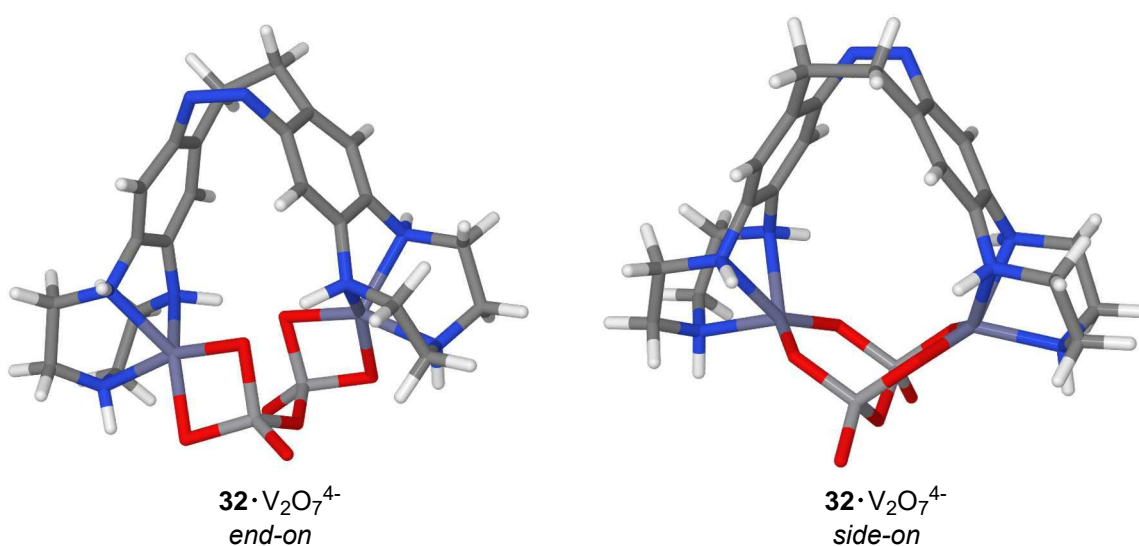


**Abb. 2.3:** In den diazocinbasierten Rezeptoren **31** und **32** wird durch die Ethylenbrücke die Rotation der Phenylringe zusätzlich zur Rotation der Bindungsstellen verhindert.

Im Gegensatz zu den azobenzolbasierten Rezeptoren **29** und **30** sollte die Kondensation von Oxoanionen zusätzlich zum Energiegewinn bei der Ausbildung eines stabilen Produktkomplexes durch die thermodynamische Triebkraft der *trans-cis*-Isomerisierung von Diazocin

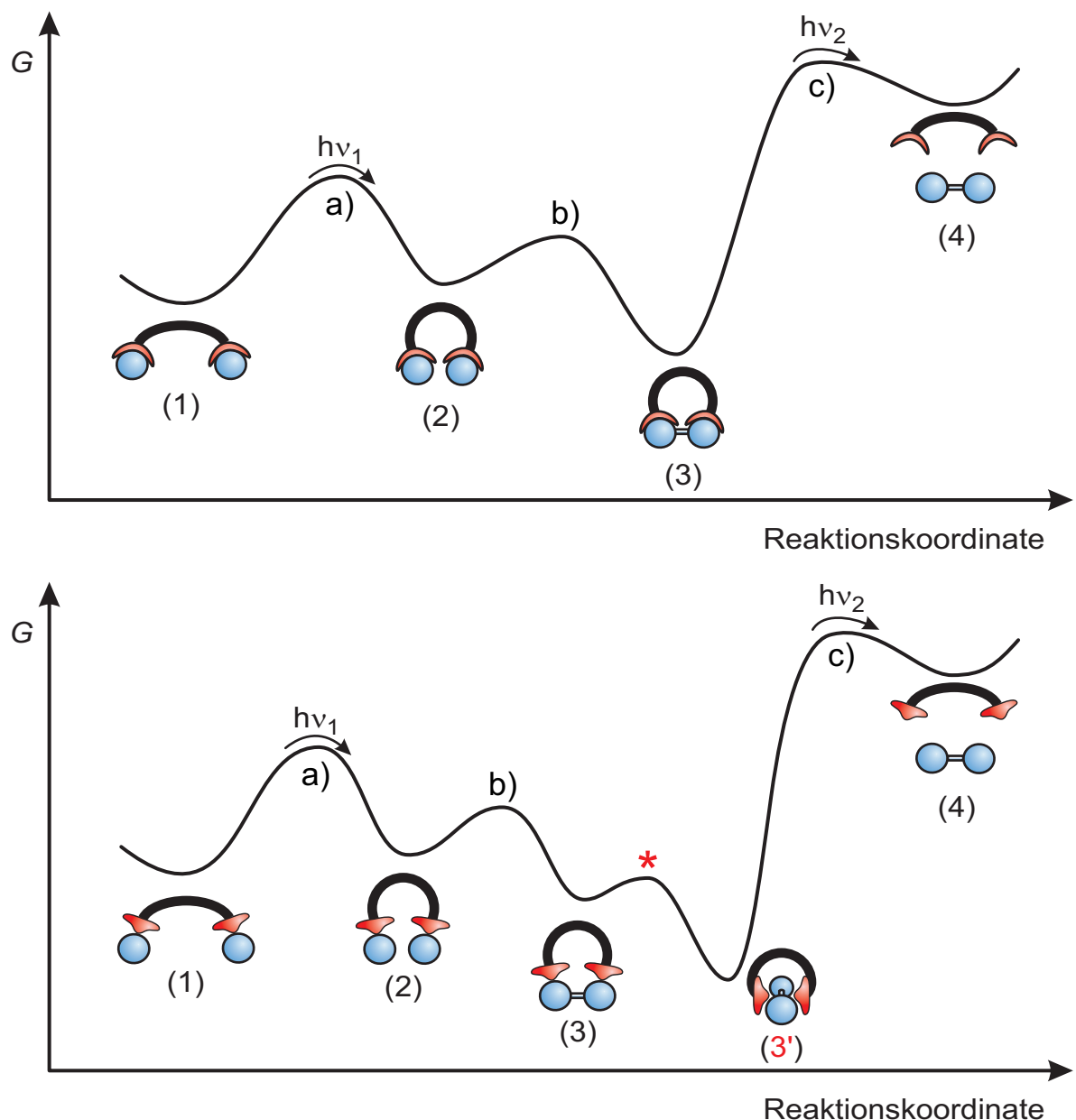
bevorzugt sein. Für die Produktfreisetzung wird bei der *cis-trans*-Isomerisierung von Diazocin höherenergetisches Licht eingesetzt als bei der *trans-cis*-Isomerisierung (**Abschnitt 1.5.5**).

Der diazocinbasierte Triazacyclononan-Rezeptor **32** weist eine weitere Besonderheit auf. DFT-Rechnungen (B3LYP/6-31G\*) von KÖHLER<sup>[242,243]</sup> ergaben, dass der Abstand der Zink-Ionen im *cis*-Isomer 4.6 Å beträgt. Dieser Wert liegt im Bereich für eine *side-on*-Koordination von Diphosphat<sup>[72,75,244,245]</sup> beziehungsweise Divanadat. Für die lichtgetriebene Oxoanionen-kondensation führt das zu einem dritten Zustand, bei dem das Kondensationsprodukt von einer *end-on*-verbrückenden Koordination (lose Form) in die stabilere *side-on*-verbrückende Koordination (geschlossene Form) umlagert (**Abb. 2.4**). Aus Rechnungen (B3LYP/6-31G\*) von RÖHRICHT<sup>[246,247]</sup> konnte eine Energiedifferenz von 26.6 kcal mol<sup>-1</sup> bestimmt werden.



**Abb. 2.4:** Berechnete Strukturen (B3LYP/6-31G\*) der *end-on*- (links) und *side-on*-verbrückenden (rechts) Konformationen des diazocinbasierten Triazacyclononan-Rezeptors **32** mit Divanadat. Die aus den DFT-Rechnungen erhaltene Energiedifferenz beträgt 26.6 kcal mol<sup>-1</sup>.<sup>[246,247]</sup>

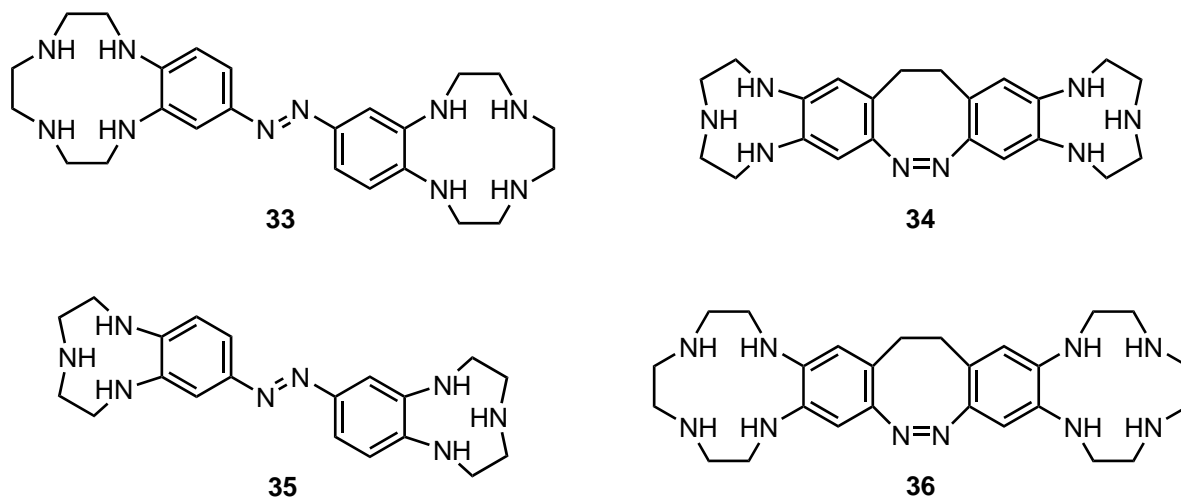
Durch die Erweiterung von einem Zwei-Zustand-Mechanismus mit einer offenen und einer geschlossenen Form zu einem Drei-Zustand-Mechanismus mit der zusätzlichen losen Form wird die Symmetrie von Hin- und Rückreaktion gebrochen (**Abb. 2.5**). Dadurch wird die mikroskopische Reversibilität aufgehoben und eine Hydrolyse bei der Produktfreisetzung verhindert.<sup>[101]</sup>



**Abb. 2.5:** Vergleich des schematischen Energieverlaufs der Oxoanionencondensation mit einem Rezeptor mit zwei Zuständen (oben, vgl. **Abb. 1.20**) und einem Rezeptor mit drei Zuständen (unten). Der Rezeptor bindet die Monomere (1) und wird anschließend durch Belichtung (a)) in eine zweite Konformation (2) überführt, in der die Kondensationsreaktion (b)) spontan abläuft. Die Ausbildung des Komplexes (3) ist im Zwei-Zustand-Mechanismus mit dem größten Energiegewinn verbunden. Im Drei-Zustand-Mechanismus kommt es zu einer Umlagerung (\*) des *end-on*-verbrückten Komplexes (3) in den stabileren *side-on*-verbrückten Komplex (3', dritter Zustand). Durch Belichtung mit Licht einer anderen Wellenlänge (c)) wird der Rezeptor wieder in die offene Konformation überführt und das Produkt freigesetzt (4). Durch die zusätzliche Umlagerung im Drei-Zustand-Mechanismus wird die mikroskopische Reversibilität aufgehoben, welche im Zwei-Zustand-Mechanismus zur Hydrolyse anstelle der Produktfreisetzung führen kann. Teile der Abbildung sind mit Änderungen übernommen von HERGES.



Im Rahmen dieser Arbeit sollten Syntheserouten für die Rezeptoren **29**, **30**, **31** und **32** erarbeitet werden. Dafür sollte der Aufbau der anellierten Rezeptoreinheiten sowie der Aufbau der Schalteinheiten mit einem geeigneten Substitutionsmuster untersucht werden, um die zinkfreien Rezeptoren **33**, **34**, **35** und **36** (**Abb. 2.6**) zu erhalten. Dabei lag der Hauptfokus auf der Entwicklung einer Syntheseroute für das Azobisbenzocyclen **33** sowie einer Syntheseroute für den Rezeptor **34** aus einer Diazocin-Einheit mit zwei Triazacyclononan-Einheiten.

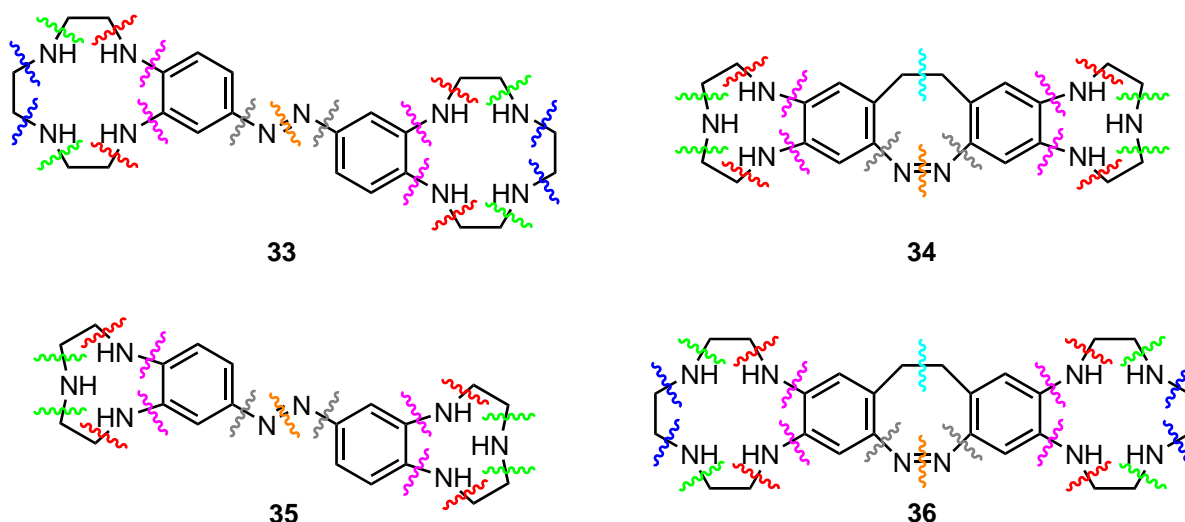


**Abb. 2.6:** In dieser Arbeit sollten Syntheserouten für die zinkfreien Rezeptoren **33**, **34**, **35** und **36** entwickelt werden. Im Mittelpunkt stand dabei die Entwicklung von Syntheserouten für die Rezeptoren **33** und **34**.



# Syntheseplan

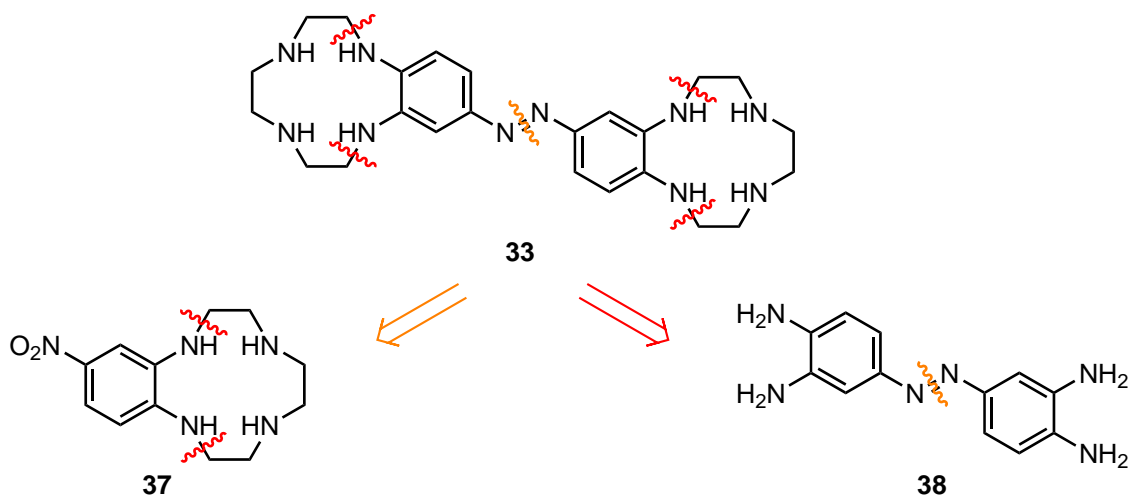
Bei einer genauen Betrachtung der Zielmoleküle **33**, **34**, **35** und **36** wird sofort die große Ähnlichkeit miteinander deutlich (**Abb. 3.1**). So lassen sich die Azobenzolderivate **33** und **35** auf die gleichen Grundstrukturen zurückführen. Gleiches gilt für die diazocinbasierten Rezeptoren **34** und **36**. Die in **Abb. 3.1** gezeigten möglichen Zerlegungen verdeutlichen zudem die Verwandtschaft der Rezeptoreinheiten, welche sich lediglich um eine  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ -Einheit unterscheiden.



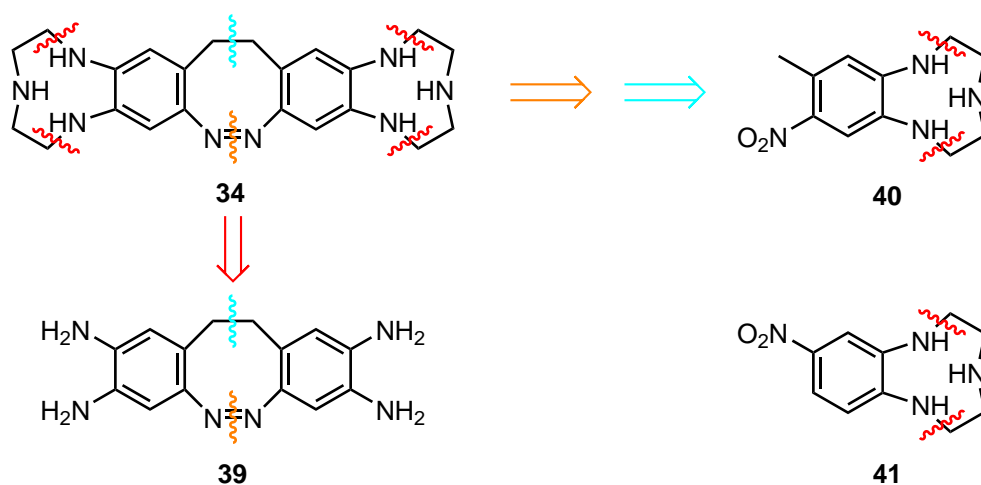
**Abb. 3.1:** Die Betrachtung der möglichen Schnitte zur systematischen Zerlegung der Zielmoleküle **33**, **34**, **35** und **36** zeigt, dass von den gleichen Grundstrukturen ausgegangen werden kann. Die Farben der eingezeichneten Schnitte verdeutlichen die Möglichkeit identischer beziehungsweise ähnlicher Reaktionen.

Der Rezeptor **33** kann auf 12-Nitrobenzocyclen (**37**) oder das Tetraaminoazobenzol **38** zurückgeführt werden (s. **Abb. 3.2**). Der Rezeptor **34** basiert dagegen auf Tetraaminodiazocin (**39**) beziehungsweise dem benzanellierten Triazacyclononan **40** (s. **Abb. 3.3**). Das Nitrobenzotriazacyclononan **41** kann als Modellsystem für den Aufbau von benzanellierten Triazacyclononan-Einheiten dienen und wäre gleichzeitig eine Vorstufe für den azobenzol-basierten Rezeptor **35**. In der gleichen Weise kann sich der Aufbau der Rezeptoreinheit

des Diazocinderivats **36** an den Ergebnissen der Synthese von 12-Nitrobenzocyclen (**37**) orientieren.



**Abb. 3.2:** Zerlegung des azobenzolbasierten Rezeptors **33** in zwei mögliche Grundstrukturen: das Nitrobenzocyclen **37** und das Tetraaminoazobenzol **38**.



**Abb. 3.3:** Zerlegung des diazocinbasierten Rezeptors **34** zum Tetraaminodiazocin **39** sowie in die Rezeptoreinheit **40**. Für den Aufbau der Rezeptoreinheit **40** kann das benzanellierte Triazacyclononan (TACN)-Derivat **41** als Modellsystem dienen.

Die Darstellung des Azobenzol-Rezeptors **33** hängt maßgeblich vom Aufbau der Cyclen-Einheit, und damit von der Synthese des Bausteins **37**, ab. Die Synthese von 12-Nitrobenzocyclen (**37**) wird in **Kapitel 4** besprochen. Auf den Aufbau der Azobenzol-Einheit **38** wird in **Kapitel 5** eingegangen. Für die Rezeptoren **34** und **36** ist der Aufbau der Schalteinheit mit dem Substitutionsmuster des Tetraaminodiazocins **39** von größter Bedeutung. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind in **Kapitel 7** beschrieben. Auf den Aufbau der TACN-Einheit wird in **Kapitel 6** eingegangen.

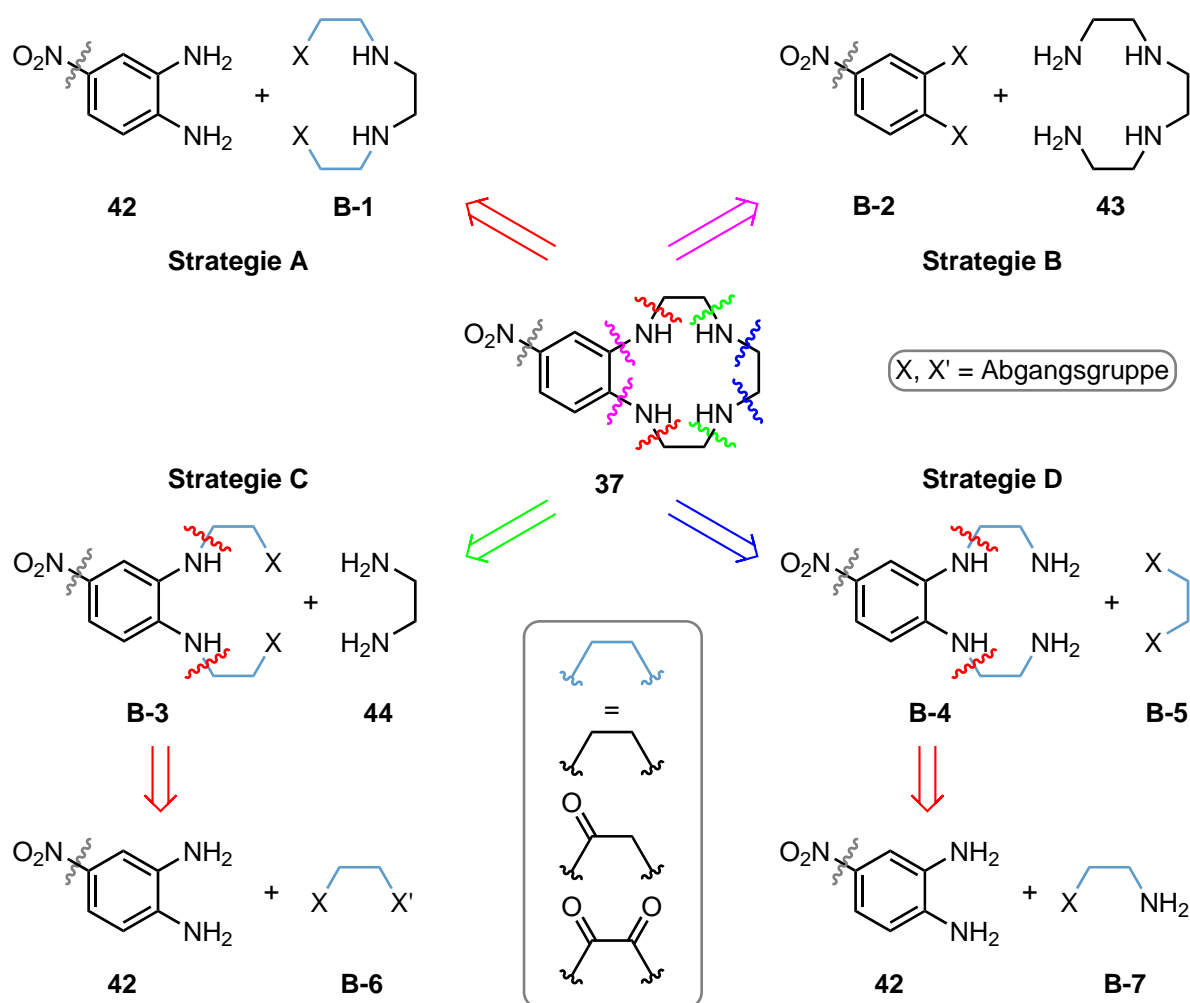
## Aufbau von 12-Nitrobenzocyclen (37)

12-Nitrobenzocyclen (**37**) ist nur ein wichtiger Baustein für den Aufbau des Azobisbenzocyclens **33**, sondern kann nach der Einlagerung von Zink als monotope Modellverbindung für das Zn-Azobisbenzocyclen **29** verwendet werden und erlaubt einen direkten Vergleich mit Zink-Benzylcyclen **18**<sup>[101,144]</sup> in Bezug auf die Vanadatkoordination und -kondensation.

Für den Aufbau von 12-Nitrobenzocyclen (**37**) lassen sich vier vielversprechende Synthesestrategien (**A–D**) verfolgen. In **Abb. 4.1** sind die retrosynthetischen Zerlegungen, die zum Aufbau der makrocyclischen Struktur führen, zusammengefasst. Zusätzliche Schritte wie Schützungen und Entschützungen sowie die Umwandlung von funktionellen Gruppen werden in der Übersicht nicht näher betrachtet. Wenn nicht von nitrierten Verbindungen ausgegangen wird, ist die Einführung der Nitrogruppe abhängig von den jeweils verwendeten Synthesen. Aus Gründen der Übersichtlichkeit geht die Zerlegung in **Abb. 4.1** stets von den Nitrospezies aus.

Der Aufbau von 12-Nitrobenzocyclen (**37**) nach den Strategien **A** und **B** erfolgt jeweils durch einen Ringschluss mit dem aromatischen Baustein. Der grundlegende Unterschied ist die Position der Aminogruppen sowie der Abgangsgruppen. Für Strategie **B** kann somit Triethyltetraamin (**43**) mit einem dihalogenierten Aromaten (**B-2**) umgesetzt werden. Diese Strategie wurde von BELETSKAYA *et al.*<sup>[248,249]</sup> für Benzoazamakrocyclen beschrieben.

Für die Synthesestrategien **A**, **C** und **D** kann 4-Nitro-1,2-phenylendiamin (**42**) als aromatischer Baustein verwendet werden. In der Synthese nach Strategie **A** bieten sich für den Baustein (**B-1**) Derivate der kommerziell erhältlichen Verbindungen Ethylendiamindisessigsäure **57** oder Diethanolethylendiamin (**75**) an. In den Strategien **C** und **D** erfolgt der Aufbau des Makrocyclus ausgehend vom Nitrophenylendiamin **42** über zwei Schritte. Diese unterscheiden sich in der Struktur der zunächst verwendeten Bausteine **B-6** und **B-7**. Für den Ringschluss kann dann entweder Ethylendiamin (**44**) oder der Baustein **B-5** mit zwei Abgangsgruppen eingesetzt werden.



**Abb. 4.1:** Für den Aufbau von 12-Nitrobenzocyclen (37) sind vier Zerlegungen (A–D) besonders vielversprechend. Dabei können für die Bausteine (B-1–B-7) die Abgangsgruppen (X, X') sowie die Oxidationsstufe der Ethyleneinheiten ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})-$ ) nach Bedarf angepasst werden. In einigen Fällen kann die Schützung bestimmter Aminogruppen nötig sein.

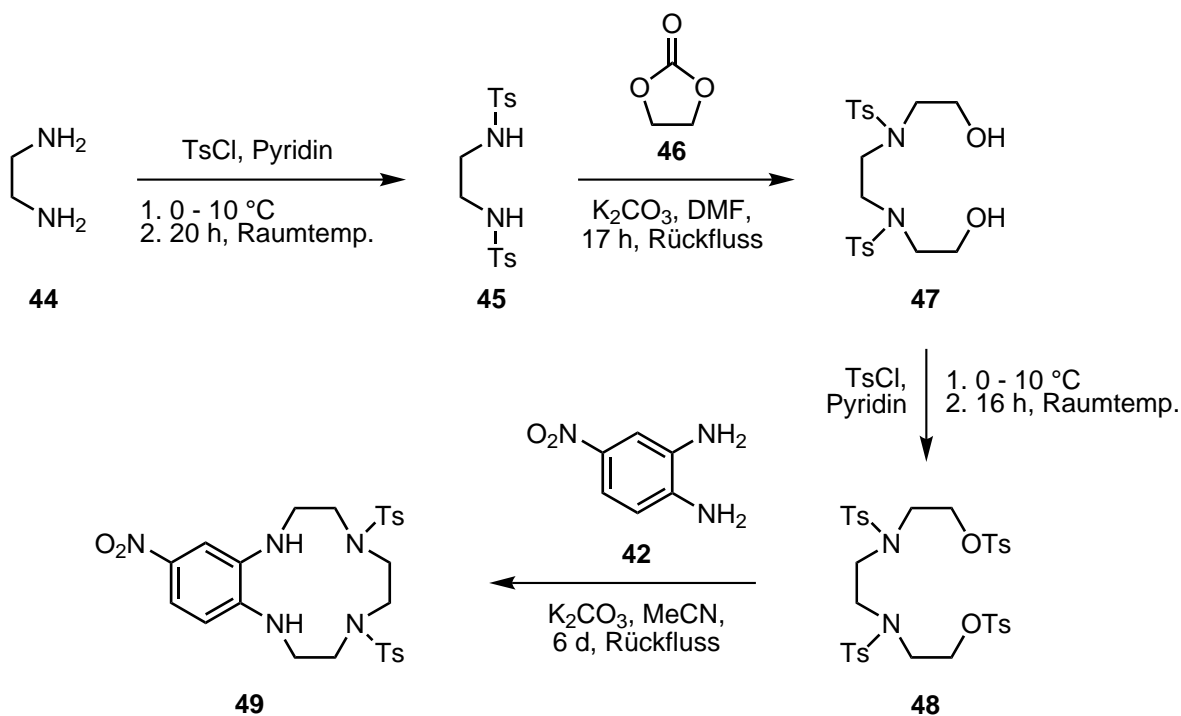
## 4.1 Vorarbeiten zur Synthese von 12-Nitrobenzocyclen (37)

Im Vorfeld dieser Arbeit wurden bereits einige Versuche zur Synthese von 12-Nitrobenzocyclen (37) oder Derivaten unternommen.

### 4.1.1 Syntheseroute von GEHL<sup>[236]</sup>

In der Arbeitsgruppe HERGES konnte GEHL<sup>[236]</sup> in einer abgewandelten Synthese nach der RICHMAN-ATKINS-Methode<sup>[250,251]</sup> in Anlehnung an PULACCHINI und WATKINSON<sup>[252]</sup> ein zweifach tosyliertes Nitrobenzocyclen (49) in einer vierstufigen Synthese erhalten (**Abb. 4.2**).

Nach sechs Tagen unter Rückfluss in Acetonitril mit Kaliumcarbonat und aufwendiger Aufarbeitung konnte das Cyclisierungsprodukt aus 4-Nitro-1,2-phenylendiamin (**42**) und dem Ditosylat **48** in einer Ausbeute von 26 % erhalten werden. Der Versuch von GEHL, das Produkt **49** mit Blei in der Kugelmühle zu einem Azobenzol zu reduzieren, war nicht erfolgreich und es konnte lediglich die Nitroverbindung **49** zurückgewonnen werden.<sup>[236]</sup>

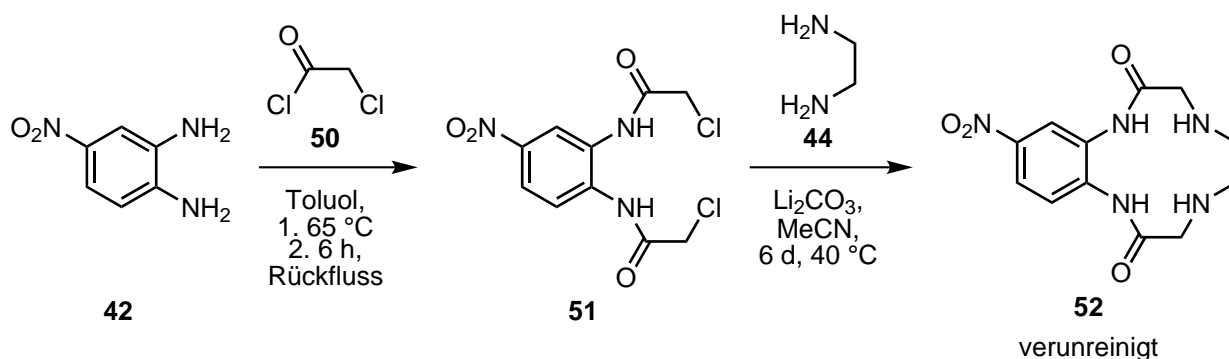


**Abb. 4.2:** GEHL<sup>[236]</sup> stellte das tosylierte Nitrobenzocyclen **49** in einer vierstufigen Synthese her. Die Reaktion von 4-Nitro-1,2-phenylendiamin (**42**) mit dem Ditosylat **48** führte nach sechs Tagen unter Rückfluss zu einer Ausbeute von 26 %.

### 4.1.2 Eigene Vorarbeiten

In einer früheren Arbeit<sup>[253]</sup> wurden Versuche unternommen, die Vorschriften von SHARMA<sup>[254]</sup> und ANTUNES<sup>[255]</sup> auf die Synthese von 12-Nitrobenzocyclen-2,9-dion (**52**) zu übertragen. Dazu wurde zunächst 4-Nitro-1,2-phenylendiamin (**42**) in das Bis-Chloracetamid **51** überführt. Die anschließende Cyclisierung mit Ethylendiamin (**44**) zum Nitrobenzocyclen-Dion **52** erwies sich allerdings als problematisch (vgl. **Abschnitt 4.6.3**). Selbst nach Variationen der Konzentration, Temperatur sowie der Menge und Quelle der Lithium- beziehungsweise Carbonationen konnte nur einmal stark verunreinigtes Produkt **52** nachgewiesen werden (**Abb. 4.3**). In weiteren Versuchen konnte das Produkt **52** lediglich massenspektrometrisch identifiziert werden. Abgesehen von einem Massepeak des Dimers **91** (vgl. **Abb. 4.24**,  $n = 1$ ) konnten keine Hinweise auf eventuelle Nebenprodukte erhalten werden. Aufgrund der geringen Löslichkeit und der hohen Polarität des Produktgemisches konnte das Produkt **52** nicht

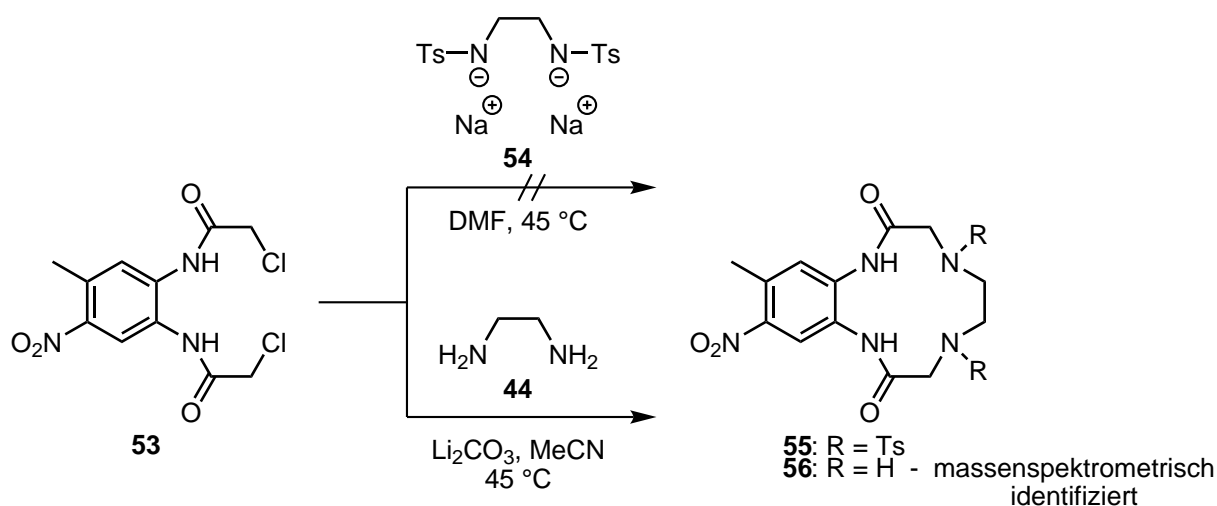
nach den Literaturvorschriften<sup>[254,255]</sup> isoliert werden. Auch mit 1,2-Phenylendiamin (**63**) als Ausgangsverbindung konnte kein Cyclisierungsprodukt erhalten werden. Diese Ergebnisse werden in die detaillierte Diskussion in den **Abschnitten 4.5** und **4.6** einbezogen.



**Abb. 4.3:** In vorhergehenden Arbeiten<sup>[253]</sup> konnte das Bis-Chloracetamid **51** in einer Ausbeute von 52 % hergestellt werden. Die Umsetzung mit Ethylendiamin (**44**) lieferte in einem Fall genug von dem Cyclisierungsprodukt **52**, um es über NMR-Spektroskopie nachzuweisen. Eine vollständige Isolierung konnte jedoch nicht erreicht werden.

#### 4.1.3 Cyclisierungsversuche von SELL<sup>[97]</sup>

SELL<sup>[97]</sup> unternahm ebenfalls Versuche Benzocyclenderivate herzustellen (**Abb. 4.4**). Bei der Reaktion des Bis-Chloracetamids **53** mit Ethylendiamin (**44**) konnte unter Verwendung von Lithiumcarbonat<sup>[253]</sup> das Cyclisierungsprodukt **56** massenspektromtrisch im Rohprodukt identifiziert werden. Bei der Umsetzung mit dem Natrium-Bisulfonamidsalz **54** konnte dagegen unter Hochverdünnung in *N,N*-Dimethylformamid keine Produktbildung beobachtet werden.



**Abb. 4.4:** SELL<sup>[101]</sup> konnte das Cyclisierungsprodukt **55** nicht über das Dinatriumsalz **54** darstellen. Bei der Umsetzung des Bis-Chloracetamids **53** mit Ethylendiamin (**44**) ließ sich das Produkt **56** massenspektromtrisch identifizieren.



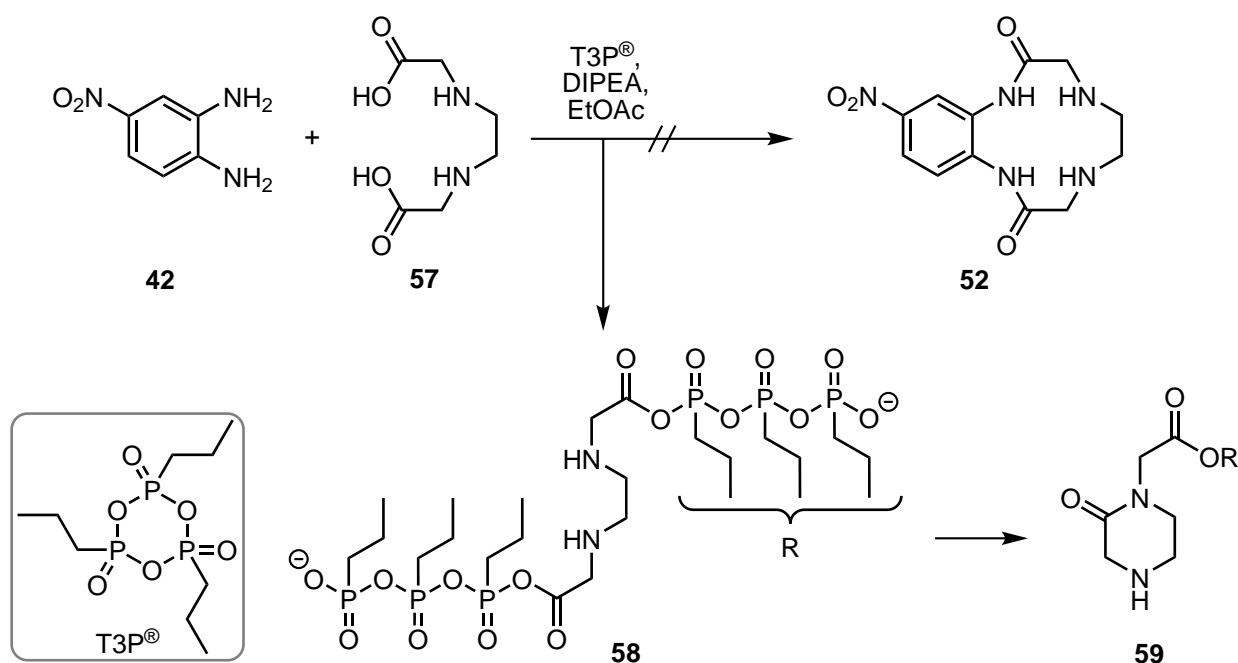
## 4.2 Versuche zur Darstellung von 12-Nitrobenzocyclen (37) mit Ethylendiamindiessigsäure (57)

Demnach bietet die von GEHL<sup>[236]</sup> beschriebene Synthese des ditosylierten Nitrobenzocyclens **49** (**Abschnitt 4.1.1**) den vielversprechendsten Ansatz für die Synthese von 12-Nitrobenzocyclen (**37**) als Ausgangsverbindung für den Rezeptor **33**. Dabei erfolgt die Cyclisierung nach Synthesestrategie **A** (**Abb. 4.1**), für die das Ditosylat **48** zunächst über eine vierstufige Synthese hergestellt wurde. Nachteilig an dieser Methode ist die lange Reaktionszeit von sechs Tagen, welche sich auf die geringe Nukleophilie der Aminogruppe in *para*-Position zur Nitrogruppe zurückführen lässt. Zudem sind bei der Abspaltung der Tosylschutzgruppen signifikante Ausbeuteverluste möglich.<sup>[256–258]</sup>

Aus diesem Grund wurden weitere Synthesen nach Strategie **A** untersucht. Das Ziel hierbei war, den Syntheseweg durch den Einsatz von kommerziell erhältlichen Bausteinen (**B-1**) zu verkürzen und höhere Ausbeuten sowie kürzere Reaktionszeiten zu erreichen.

### 4.2.1 Reaktion von 4-Nitro-1,2-phenylendiamin (42) mit Ethylendiamindiessigsäure (57)

Wie CURINI und GUO *et al.*<sup>[259,260]</sup> gezeigt haben, kann man Diamide aus 1,2-Phenylendiamin (**63**) und Aminosäuren mit Amidkupplungsreagenzien herstellen. In ähnlicher Weise kann die Umsetzung von 4-Nitro-1,2-phenylendiamin (**42**) zum Nitrobenzocyclen-Dion **52** über eine Amidkupplung mit Ethylendiamindiessigsäure (**57**) erfolgen. Als Kupplungsreagenz bietet sich dabei Propylphosphonsäureanhydrid (T3P®) an, welches von SAHLMANN<sup>[261]</sup> bereits erfolgreich für Amidkupplungen mit einer Dicarbonsäure eingesetzt wurde. In Anlehnung an diese Arbeit kann die Reaktion in Ethylacetat durchgeführt und *N,N*-Diisopropylethylamin (DIPEA) als Base verwendet werden. Mit der ungeschützten Ethylendiamindiessigsäure (**57**) kann allerdings nach der Bildung des gemischten Anhydrids **58** ein intramolekularer Angriff erfolgen, der unter Bildung eines stabilen Sechsrings zum Piperazin-Derivat **59** führt (s. **Abb. 4.5**).



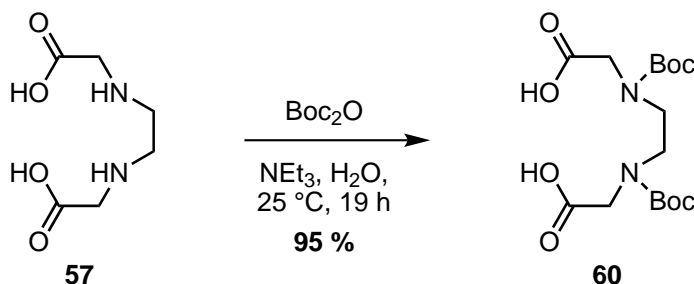
**Abb. 4.5:** Die Umsetzung von Ethylen diamindiessigsäure (**57**) mit dem Nitrophenylendiamin **42** unter Verwendung von T3P<sup>®</sup> führt nicht zum gewünschten Cyclisierungsprodukt **52**, sondern zu einem intramolekularen Ringschluss des gemischten Anhydrids **58**.

#### 4.2.2 Umsetzung von 4-Nitro-1,2-phenylendiamin (**42**) mit Diboc-Ethylen diamindiessigsäure **60**

Die Bildung eines solchen stabilen intramolekularen Produkts sollte sich durch Schutzgruppen an den Aminogruppen der Diessigsäure **57** verhindern lassen. ARNAUD *et al.*<sup>[262]</sup> nutzten die Boc-geschützte Diessigsäure **60**, um mit Phenylendiamin (**63**) ein 24-gliedriges makrocyclisches Tetralactam herzustellen. Dazu nutzten sie sowohl eine Kupplung mit *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) und Ethylenthioharnstoff als auch eine weitere Amidbildung über gemischte Anhydride.

Aus diesem Grund wurde Ethylen diamindiessigsäure (**57**) zunächst mit Di-*tert*-butyldicarbonat umgesetzt. Die so geschützten Aminogruppen sollten durch den elektronenziehenden Einfluss der Boc-Schutzgruppe eine deutlich geringere Nukleophilie aufweisen. Die Schützung erfolgte nach einer Vorschrift, die YOON *et al.*<sup>[263]</sup> für Methylglycin verwendet haben, mit Triethylamin bei 25 °C in Wasser. Das geschützte Produkt **60** konnte in einer Ausbeute von 95 % erhalten werden (**Abb. 4.6**). Mit einer geringeren Ausbeute von 74 % ist die Synthese der geschützten Diessigsäure **60** nach einer ähnlichen Vorschrift bereits veröffentlicht.<sup>[264]</sup> Im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des Produkts **60** zeigte sich bei 300 K eine Aufspaltung der Signale der CH<sub>2</sub>- und CH<sub>3</sub>-Signale, die bei Erhöhung der Temperatur in Singulets übergingen (s.

**Abb. D.1).** Dieses Verhalten liegt an der Bildung von Rotameren, wie sie bereits bei der Methylglycin-Schätzung beschrieben wurde.<sup>[263]</sup>

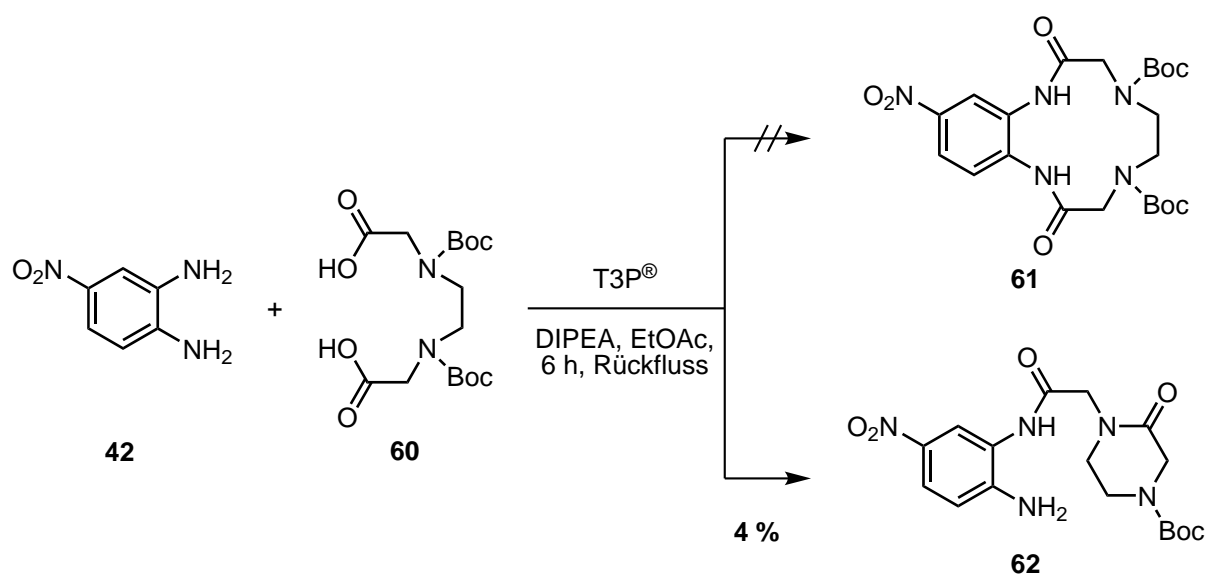


**Abb. 4.6:** Die Boc-Schätzung von Ethylendiamindiessigsäure (**57**) erfolgte über neunzehn Stunden bei  $25^\circ\text{C}$  in Wasser mit Triethylamin und lieferte das Produkt **60** in einer Ausbeute von 95 %.

Die Umsetzung der geschützten Disäure **60** mit 4-Nitro-1,2-phenyldiamin (**42**) wurde mit T3P® und DIPEA in trockenem Ethylacetat durchgeführt (**Abb. 4.7**). Dazu wurde das Reaktionsgemisch vor der Zugabe von T3P® zum Rückfluss erhitzt. Nach sechsstündigem Rühren unter Rückfluss konnte die Umsetzung des Diamins **42** mittels dünnschichtchromatographischer Reaktionskontrolle nachgewiesen werden. Die säulenchromatographische Aufreinigung erwies sich allerdings als schwierig. Nach mehreren Aufreinigungsversuchen mit unterschiedlichen Laufmittelgemischen konnte eine Fraktion erhalten werden, die im MALDI-Spektrum die Massen  $\frac{m}{z} = 393, 416$  und  $432$  aufwies. Diese lassen sich einem Produkt der Summenformel  $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_6$  und dem entsprechenden Molekül mit Natrium- beziehungsweise Kaliumion zuordnen. Das entspricht genau der Masse, die aus einer zweifachen Reaktion des Diamins **42** mit der geschützten Disäure **60** unter Abspaltung einer Boc-Gruppe entsteht (**Abb. 4.7**). Aus der Kombination der zweidimensionalen  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -HSQC- und -HMBC-Spektren konnte eindeutig nachgewiesen werden, dass es sich bei dem Produkt um das einfachsubstituierte Diamin **62** handelt. Die Bildung des stabilen Sechsrings steht demnach immer in Konkurrenz zur Bildung des Cyclenderivats **61**, obwohl die entsprechende Aminogruppe im Verlauf der Sechsringbildung entschützt werden muss. Da die Ausbeute für das Piperazinderivat **62** allerdings nur 4 % betrug und keine weiteren Produkte isoliert werden konnten, lässt sich daraus nicht folgern, ob der Sechsring bevorzugt gebildet wurde.

Um die Bildung des Cyclenderivats **52** gegenüber der Bildung eines sechsgliedrigen Rings zu bevorzugen, gibt es prinzipiell drei Möglichkeiten, die jede für sich oder in geeigneten Kombinationen eingesetzt werden können:

1. Erhöhung der Nukleophilie der Aminogruppe in *para*-Position zur Nitrogruppe im Diamin **42** durch Deprotonierung.
2. Verwendung von stabileren, elektronenziehenden Schutzgruppen für die Aminogruppen der Disäure **57**, um eine Abspaltung zu verhindern und die Nukleophilie herabzusetzen.

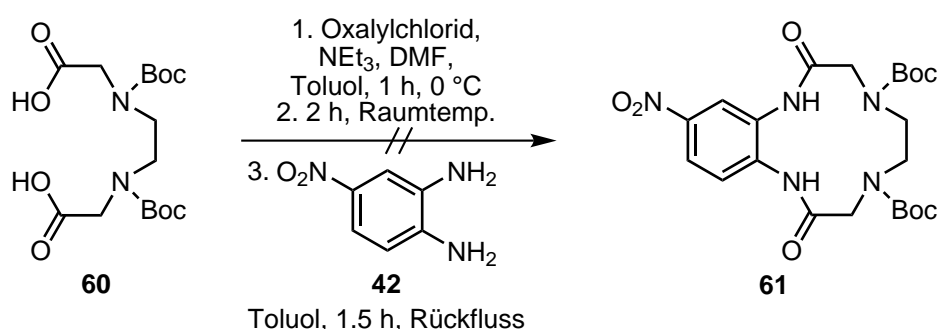


**Abb. 4.7:** Die Umsetzung von 4-Nitro-1,2-phenyldiamin (**42**) mit der geschützten Diessigsäure **60** führte nicht zum Nitrobenzocyclen-Dion **61**. Stattdessen konnte das Piperazinderivat **62** nachgewiesen werden, welches sich unter partieller Entschützung bildet.

### 3. Erhöhung der Reaktivität der Carbonsäure durch Überführen in das Säurechlorid.

Im ersten Fall ist zu beachten, dass die eingesetzte Base in Ethylacetat löslich und nicht nukleophil sein sollte. Bei der zweiten Möglichkeit ist es wichtig, dass sich die verwendete Schutzgruppe unter Bedingungen abspalten lässt, die keine unerwünschten Nebenreaktionen mit den neu gebildeten Amiden oder der Nitrogruppe des Produkts zulassen. Alternativ müssten sie die Bedingungen tolerieren, die für eine weitere Umsetzung des Produkts benötigt werden, um in der Folge abgespalten werden zu können. Dabei ist zu beachten, dass sterisch zu anspruchsvolle Schutzgruppen nicht nur die Bildung des Piperazins verhindern, sondern auch die Zwölfringbildung gegenüber der Bildung kettenförmiger Produkte benachteiligen können. Die dritte Möglichkeit geht von der Annahme aus, dass sich die hohen Ausbeuten der Reaktion von 4-Nitro-1,2-phenyldiamin (**42**) mit Säurechloriden<sup>[265–268]</sup> (vgl. **Abschnitt 4.1**) auf die Umsetzung mit Disäurechloriden übertragen lässt.

Um dies zu überprüfen, wurde versucht, Ethylendiamindiessigsäure (**57**) in das Disäurechlorid zu überführen und *in situ* mit dem Diamin **42** zum Cyclisierungsprodukt **61** umzusetzen. Die anschließende Analytik lieferte allerdings keinen Hinweis auf eine Produktbildung (**Abb. 4.8**). Der wahrscheinlichste Grund ist ein Problem bei der Bildung des Disäurechlorids.<sup>[262]</sup> Eine Möglichkeit ist auch hier der intramolekulare Ringschluss unter Bildung eines Piperazinderivats. Aus diesem Grund wurden keine weiteren Versuche unternommen, das Benzocyclen-Derivat **61** über das Disäurechlorid herzustellen.



**Abb. 4.8:** Der Versuch, 4-Nitro-1,2-phenyldiamin (**42**) *in situ* mit einem aus der Boc-geschützten Ethylendiamindiessigsäure **60** gebildeten Disäurechlorid zum Nitrobenzocyclen-Dion **61** umzusetzen, war nicht erfolgreich.

## 4.3 Synthese von 12-Nitrobenzocyclen (**37**) über die MITSUNOBU-Reaktion

Eine weitere Möglichkeit, Benzocyclenderivate herzustellen, ist die auf der MITSUNOBU-Reaktion basierende Methode von SAMANTA *et al.*<sup>[269]</sup> Da für die Synthese des Nitrobenzocyclens **37** keine chiralen Substituenten verwendet werden müssen, werden deutlich weniger Schritte benötigt, als in der veröffentlichten Syntheseroute.<sup>[269]</sup> Im einfachsten Fall lässt sich eine cyclische Verbindung über eine doppelte MITSUNOBU-Reaktion gewinnen. HOVINEN und SILLANPÄÄ<sup>[270]</sup> konnten über eine zweifache MITSUNOBU-Reaktion *C*-substituierte Triazacyclododecane und pyridinbasierte Tetraazamakrocyclen herstellen. Demnach sollte die Umsetzung eines geschützten Phenyldiamins mit einem Diol zum entsprechenden Benzocyclenderivat führen.

Ein großer Vorteil der MITSUNOBU-Reaktion ist, dass eine erfolgreiche Synthese in erster Linie nicht von der Nukleophilie der Aminogruppen abhängt, sondern von deren pK<sub>S</sub>-Wert.<sup>[269,271,272]</sup> Das bedeutet, dass als Aminoschutzgruppen elektronenziehende Substituenten, wie Tosyl-, Nosyl- oder Trifluoracetylgruppen geeignet sind.<sup>[269,270,273,274]</sup> Aus diesem Grund wurden drei Phenyldiaminderivate als mögliche Ausgangsverbindungen für die MITSUNOBU-Reaktion hergestellt.

### 4.3.1 Synthese geschützter Phenyldiamine für die MITSUNOBU-Reaktion

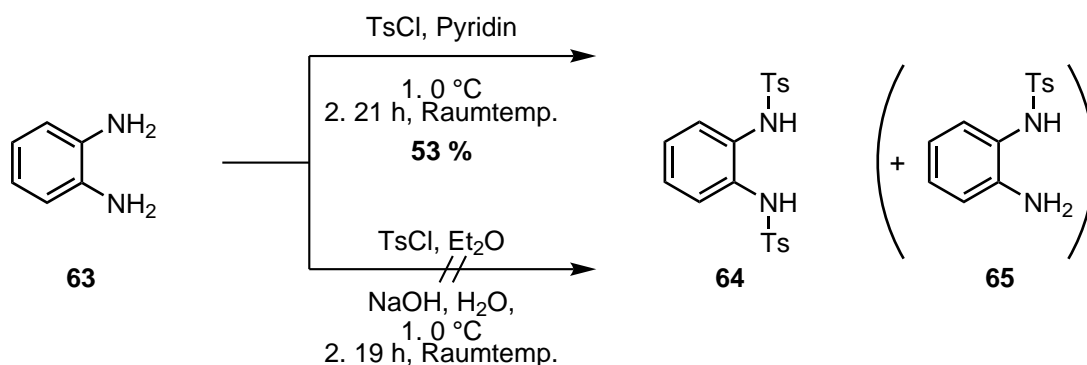
Die kürzeste Syntheseroute ergibt sich auch hier aus der Verwendung von 4-Nitro-1,2-phenyldiamin (**42**). Mögliche Test- und Vergleichsreaktionen lassen sich mit 1,2-Phenyldi-

amin (**63**) durchführen. Durch eine Nitrierung in der geeigneten Position können die daraus resultierenden Produkte weiterverwendet werden.

### Tosylierung von 1,2-Phenylendiamin (**63**)

Die Tosylierung von 1,2-Phenylendiamin (**63**) wurde mit einem leichten Überschuss Tosylchlorid in Pyridin durchgeführt. Nach schrittweiser Umkristallisation konnte das Produkt **64** in einer Ausbeute von 53 % erhalten werden (**Abb. 4.9**). Die geringe Ausbeute ist ungewöhnlich, da in der Regel relativ gute Ausbeuten bei der Tosylierung des Phenylendiamins **63** erreicht werden können.<sup>[275,276]</sup> Im Zuge der Aufarbeitung konnte jedoch die Entstehung größerer Mengen des einfach tosylierten Produkts **65** nachgewiesen werden, welches zusammen mit Teilen des zweifach tosylierten Phenylendiamins **64** auskristallisierte und keine weitere Isolierung des Ditosylamids **64** zuließ.

Nach ROMBA *et al.*<sup>[277]</sup> lässt sich zweifach tosyliertes Ethylendiamin (**45**) in guten Ausbeuten in einer Suspension aus Diethylether und Natronlauge erhalten, wobei das Produkt im Reaktionsverlauf ausfällt.<sup>[253,277]</sup> Bei der Durchführung mit *o*-Phenylendiamin (**63**) kam es allerdings zu einer Orangefärbung der wässrigen Phase, ohne dass ein Feststoff ausfiel. Sämtliche Versuche, das Ditosylamid **64** durch Neutralisation und Sättigung der wässrigen Phase auszufällen oder zu extrahieren, blieben erfolglos (**Abb. 4.9**).



**Abb. 4.9:** Die Umsetzung von 1,2-Phenylendiamin (**63**) mit Tosylchlorid ( $\text{TsCl}$ ) in Pyridin lieferte das zweifach tosylierte Produkt **64** in einer Ausbeute von 53 %. Nach der Variante von ROMBA *et al.*<sup>[277]</sup> ließ sich kein Produkt isolieren.

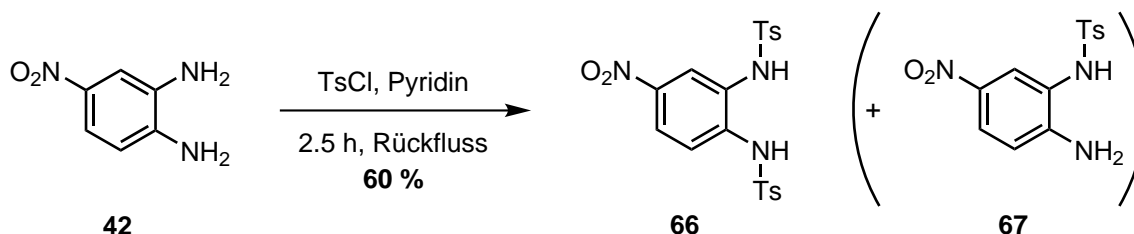
Die wahrscheinlichste Ursache für diese Beobachtungen ist, dass das verwendete Tosylchlorid bereits zu Teilen zur Toluolsulfonsäure abreagiert war, was einerseits zu einer geringeren Ausbeute des zweifach substituierten Produkts **64** und andererseits zu einer schwierigeren Aufreinigung führte. Im Fall der Reaktion nach ROMBA<sup>[277]</sup> könnte ebenfalls die Bildung des einfach tosylierten Produkts **65** und die Bildung wasserlöslicher Salze dazu geführt haben, dass kein Produkt isoliert werden konnte.

### Tosylierung von 4-Nitro-1,2-phenylendiamin (**42**)

Die Umsetzung des Nitrophenylendiamins **42** kann nach der gleichen Methode erfolgen, wie die Tosylierung des unnitrierten Phenylendiamins **63**. SAUNDERS und SPRAKE<sup>[278]</sup> konnten das zweifach tosylierte Produkt **66** mit 2.2 Äquivalenten Tosylchlorid in Pyridin nach zweistündigem Erhitzen auf dem Dampfbad in einer Ausbeute von 36 % erhalten.

In ähnlicher Weise lieferte die Schützung von 4-Nitro-1,2-phenylendiamin (**42**) 41 % des zweifach tosylierten Produkts **66** sowie 27 % des einfach geschützten Produkts **67**. Dazu wurde das Diamin **42** unter Rückfluss in Pyridin gerührt und 2.3 Äquivalente Tosylchlorid, gelöst in Pyridin, zugetropft. Nach der Zugabe wurde weitere drei Stunden unter Rückfluss gerührt. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wurde auf ein Eis-Salzsäure-Gemisch gegeben. Der dabei ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert, aus Essigsäure und anschließend in mehreren Fraktionen aus Ethanol umkristallisiert.

Durch eine Erhöhung der eingesetzten Menge Tosylchlorid auf vier Äquivalente konnte LANGBEHN im Rahmen eines Forschungspraktikums bereits nach zweieinhalb Stunden eine Ausbeute von 60 % erhalten (**Abb. 4.10**). Dazu wurde das Rohprodukt bei Raumtemperatur auf 5 M Salzsäure gegeben, aus Essigsäure umkristallisiert und schließlich mit Wasser gewaschen. Darüber hinaus wurden in weiteren Fraktionen ebenfalls nur Produktgemische erhalten.



**Abb. 4.10:** Durch die Umsetzung von 4-Nitro-1,2-phenylendiamin (**42**) mit vier Äquivalenten Tosylchlorid (TsCl) in Pyridin konnte das Ditosylamid **66** in einer Ausbeute von 60 % erhalten werden. In weiteren Fraktionen wurde ein Gemisch aus zweifach geschütztem Diamin **66** und dem Monotosylierungsprodukt **67** erhalten.

Somit konnte durch die Erhöhung des Überschusses an Tosylchlorid eine bessere Ausbeute erreicht werden, als bei SAUNDERS und SPRAKE.<sup>[278]</sup> Die im Vergleich zu neuerer Literatur<sup>[276]</sup> geringere Ausbeute ist ein weiterer Hinweis darauf, dass das verwendete 4-Toluolsulfonylchlorid bereits teilweise als Sulfonsäure vorlag. Da jedoch ausreichend Produkt **66** für die folgenden Reaktionen erhalten werden konnte, wurden keine weiteren Tosylierungen durchgeführt.

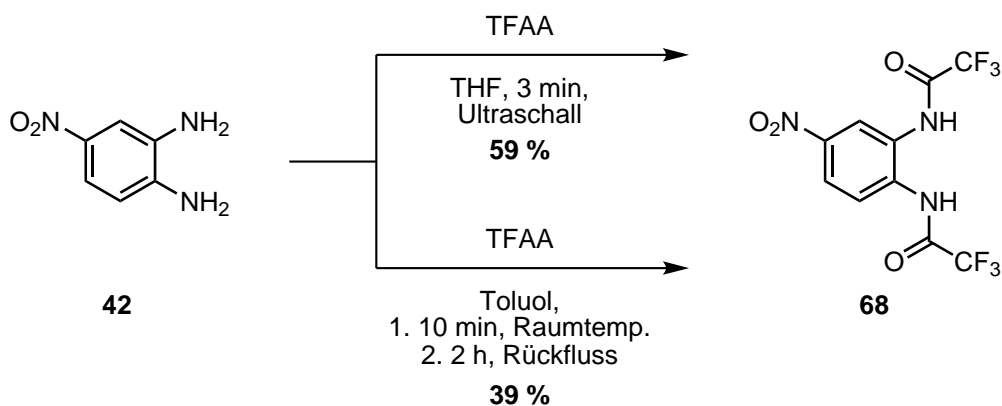
### Trifluoracetylierung von 4-Nitro-1,2-phenylendiamin (**42**)

Die Verwendung von Tosylgruppen in der MITSUNOBU-Reaktion führt dazu, dass die Entschützung unter stark sauren<sup>[250,251,256–258,279]</sup> beziehungsweise reduktiven<sup>[269,279,280]</sup> Bedingungen durchgeführt werden muss.

Trifluoracetamide lassen sich dagegen bereits unter sehr milden Bedingungen wieder spalten.<sup>[279,281]</sup> Zudem unterscheiden sich die Trifluoracetamide in ihrer Größe und im pK<sub>S</sub>-Wert von Tosylamiden. Allerdings muss bei *ortho*-Trifluoracetamiden berücksichtigt werden, dass diese zur Bildung von Benzimidazolen in der Lage sind.<sup>[282–284]</sup>

Das Bis-Trifluoracetamid **68** wurde im Rahmen des Forschungspraktikums von LANGBEHN als mögliche Vorstufe für die MITSUNOBU-Reaktion synthetisiert. Die Reaktion kann entweder bei höheren Temperaturen<sup>[285]</sup> oder im Ultraschallbad<sup>[286]</sup> erfolgen. Bei der Umsetzung nach einer Variante der Methode von RUMANOWSKI<sup>[285]</sup> wurde das Diamin **42** in Toluol suspendiert und unter Rühren bei Raumtemperatur mit Trifluoressigsäureanhydrid versetzt. Nach zwei Stunden unter Rückfluss konnte das Diamid **68** in einer Ausbeute von 39 % erhalten werden (**Abb. 4.11**).

Ein zweiter Versuch erfolgte nach der Methode von BOUGRIN *et al.*<sup>[286]</sup> Dazu wurde das Diamin **42** in trockenem Tetrahydrofuran vorgelegt und im Ultraschallbad mit zweieinhalb Äquivalenten Trifluoressigsäureanhydrid umgesetzt. Nach dieser Variante betrug die Ausbeute des Bis-Trifluoracetamids **68** nach Umkristallisation aus Toluol 59 % (**Abb. 4.11**).



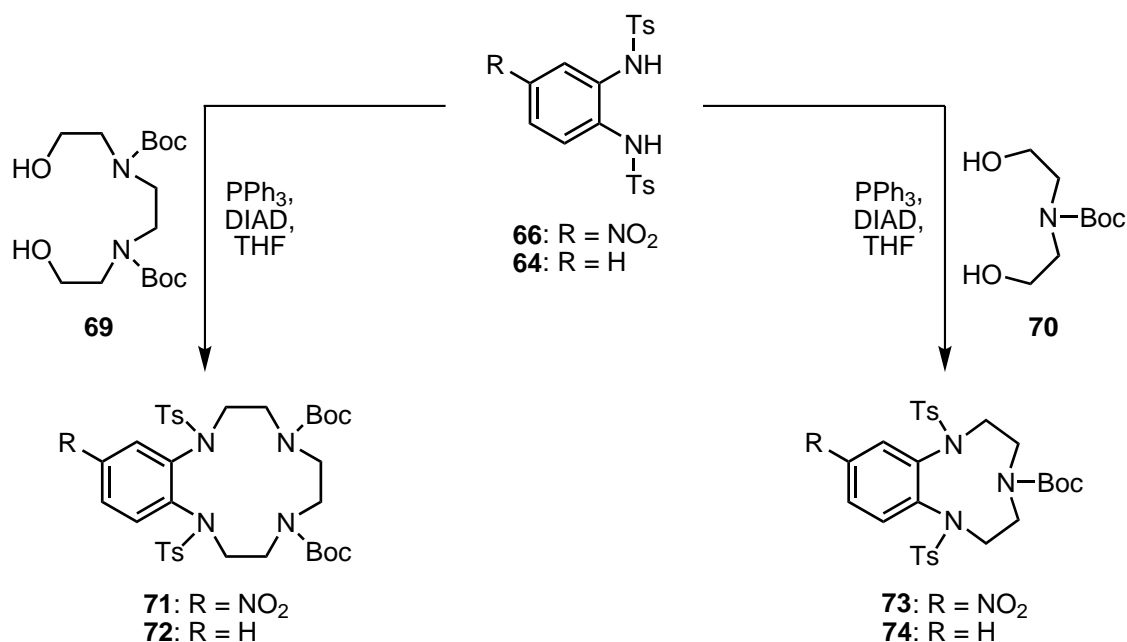
**Abb. 4.11:** 4-Nitro-1,2-phenylendiamin (**42**) wurde mit Trifluoressigsäureanhydrid (TFAA) zum Diamid **68** umgesetzt. Durch die Verwendung von Ultraschall konnte die Reaktionszeit auf drei Minuten reduziert werden und die Ausbeute im Vergleich zu refluxierendem Toluol von 39 % auf 59 % erhöht werden.

### 4.3.2 Plan für die Cyclisierung mittels MITSUNOBU-Reaktion

Für eine direkte Synthese von benzanellierten Azamakrocyclen über die MITSUNOBU-Reaktion können die Amide **64**, **66** und **68** mit Diolen umgesetzt werden. Für die Synthese von



Benzocyclenen ist *N,N'*-Bis(2-hydroxyethyl)ethyldiamin (**75**) die ideale Ausgangsverbindung (**Abschnitt 4.3.3**). Eine selektive Reaktion sollte durch Schützung der Aminogruppen erreichbar sein. Dafür wird bei MITSUNOBU-Reaktionen zum Beispiel die Boc-Schutzgruppe eingesetzt.<sup>[273,287,288]</sup> Des Weiteren kann überprüft werden, ob – im Gegensatz zu den Ergebnissen von HOVINEN und SILLANPÄÄ<sup>[270]</sup> – über diesen Weg Benzotriazacyclononane (vgl. **Kapitel 6**) zugänglich sind. Das dafür benötigte geschützte Diol ist *N*-Boc-Diethanolamin (**70**). Die möglichen Reaktionen zu den Cyclisierungsprodukten **71**, **72**, **73** und **74** sind in **Abb. 4.12** zusammengefasst.



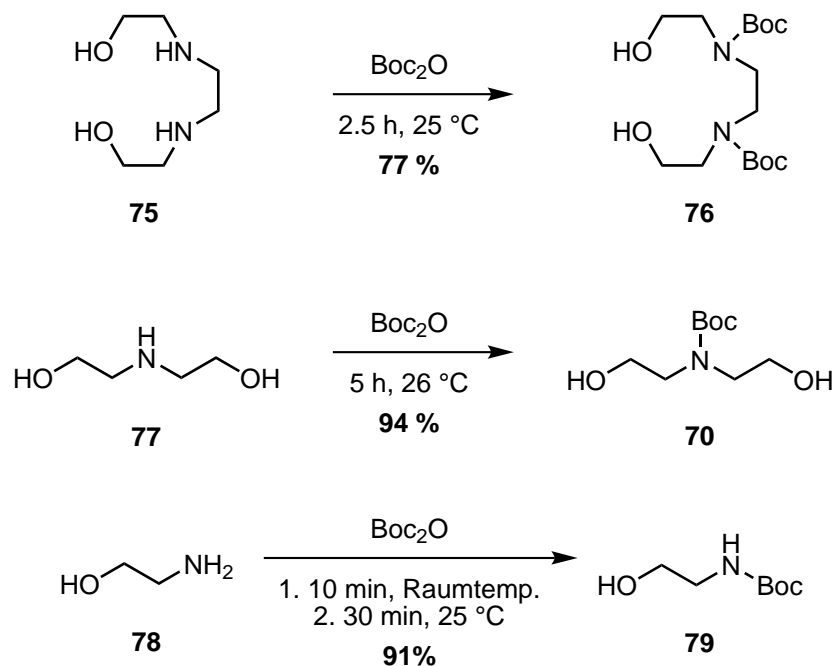
**Abb. 4.12:** Synthesepfad für die Umsetzung der tosylierten Phenyldiamine **64** und **66** mit den geschützten Diolen **69** und **70** zu den geschützten Benzocyclen-Derivaten **71** und **72** beziehungsweise Benzotriazacyclononan-Derivaten **73** und **74**.

Da allerdings die Ringbildung in den Syntheseversuchen zu Nitrobenzocyclen-Derivaten bisher problematisch war (vgl. **Abschnitt 4.2**), ist eine sinnvolle Herangehensweise zu testen, ob eine doppelte MITSUNOBU-Reaktion an Phenyldiamin-Derivaten grundsätzlich abläuft. Dafür bietet sich *N*-Boc-Ethanolamin (**78**) als Testverbindung an, welches bereits erfolgreich in MITSUNOBU-Reaktionen verwendet wurde.<sup>[287]</sup>

### 4.3.3 Geschützte Ethanolamine für die MITSUNOBU-Reaktion

Aus diesem Grund wurden als Nächstes die geschützten Amine **70**, **76** und **79** hergestellt (**Abb. 4.13**). Die Schützung der Aminogruppen der eingesetzten Aminoalkohole **75**, **77** und **78** wurde von LANGBEHN nach einer Methode von MOJTAHEDI *et al.*<sup>[289]</sup> durchgeführt. Dazu wird das entsprechende Amin ohne Lösungsmittel mit je einem Äquivalent Di-*tert*-butyldicarbonat

pro Aminogruppe umgesetzt. Die angegebene Reaktionszeit von fünf Minuten wurde allerdings in allen Fällen überschritten. Nach insgesamt 40 Minuten konnte *N*-Boc-Ethanolamin (**79**) in einer Ausbeute von 91 % erhalten werden. Die Diole **77** und **75** lieferten nach fünf Stunden eine Ausbeute von 94 % für das Boc-Diol **70** beziehungsweise nach zweieinhalb Stunden 77 % für das BisBoc-Diol **76**.



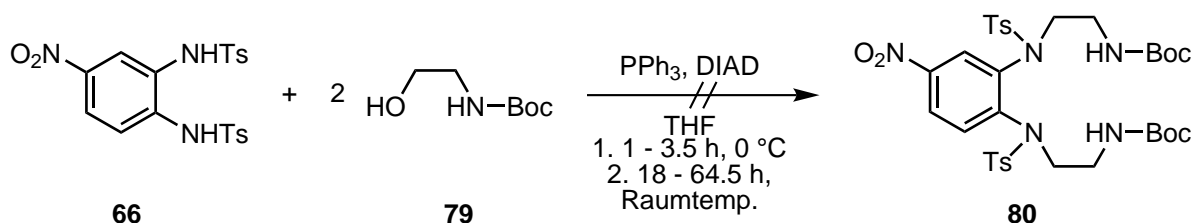
**Abb. 4.13:** Die Boc-Schützung von Diethanoethylenediamin (**75**), Diethanolamin (**77**) und Ethanolamin (**78**) erfolgten ohne Lösungsmittel bei 25–26 °C mit Di-*tert*-butyldicarbonat und lieferten Ausbeuten zwischen 77–94 %.

#### 4.3.4 Versuche zur zweifachen MITSUNOBU-Reaktion

Erste Versuche zur doppelten MITSUNOBU-Reaktion wurden mit *N*-Boc-Ethanolamin (**79**) durchgeführt. Dafür wurde die Vorschrift von SAMANTA *et al.*<sup>[269]</sup> für die Bildung von Benzoazamakrocyclen als Grundlage genommen, wobei jedoch das weniger explosive DIAD<sup>[290]</sup> anstelle von DEAD verwendet wurde. Aufreinigungsversuche durch Säulenchromatographie sowohl mit Cyclohexan und Ethylacetat als auch mit Dichlormethan, Methanol und Ammoniak waren nicht erfolgreich (**Abb. 4.14**). Die Verlängerung der Reaktionszeiten führte ebenfalls nicht zum Erfolg.

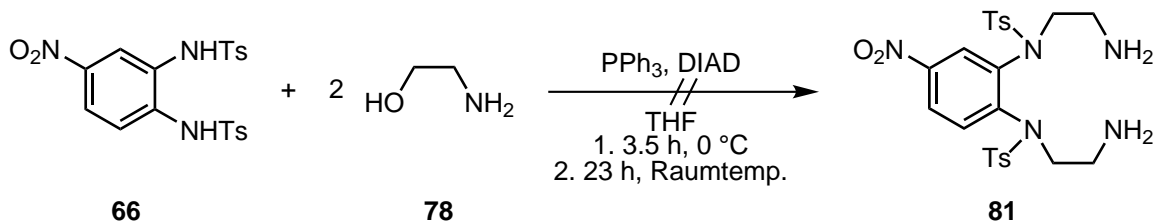
Das Substitutionsprodukt **80** konnte auf diesem Weg nicht erhalten werden. In einem Fall konnte nur die Übertragung einer *tert*-Butylgruppe auf die Aminogruppe in *para*-Position zur Nitrogruppe über die NMR-Spektren einer Fraktion nachgewiesen werden. Das bedeutet, dass diese Gruppe wie erwartet unter MITSUNOBU-Bedingungen bereits bei Raumtemperatur alkyliert wird. Als Quelle für die *tert*-Butylgruppe kommen nicht vollständig abgetrenntes

Di-*tert*-butyldicarbonat, *tert*-Butanol oder die Boc-Schutzgruppe infrage. Andere Fraktionen enthielten dagegen hauptsächlich Isopropylspezies oder Triphenylphosphinoxid. Im MALDI-Spektrum konnte auch nach längerer Reaktionszeit nur das Edukt **66** nachgewiesen werden.



**Abb. 4.14:** Die MITSUNOBU-Reaktion mit *N*-Boc-Ethanolamin (**79**) führte nicht zur Bildung des zweifach substituierten Produkts **80**.

Da die MITSUNOBU-Reaktion mit *N*-Boc-Ethanolamin (**79**) nicht erfolgreich war, wurde als nächstes das Reaktionsverhalten mit ungeschütztem Ethanolamin **78**<sup>[291]</sup> untersucht (**Abb. 4.15**). Dabei sollten die Tosylamidgruppen der Ausgangsverbindung **66** eine deutlich höhere Reaktivität aufweisen als die primären Amine des Ethanolamins **78**. Nach diversen Aufarbeitungsversuchen konnte allerdings nur das Ditosylamid **66** massenspektrometrisch nachgewiesen werden.

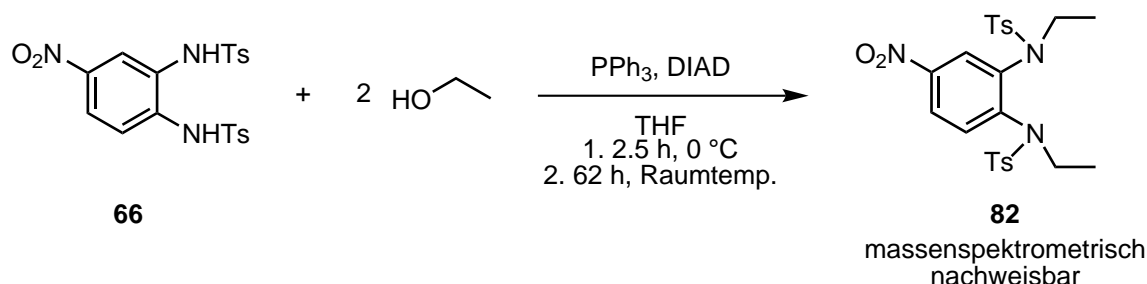


**Abb. 4.15:** Die MITSUNOBU-Reaktion mit Ethanolamin (**78**) führte nicht zur Bildung des zweifach substituierten Produkts **81**.

Um zu überprüfen, ob es generell möglich ist, das Ditosylamid **66** über die MITSUNOBU-Reaktion zweifach zu substituieren, wurde schließlich Ethanol als Alkoholkomponente gewählt (**Abb. 4.16**). Das bietet den Vorteil, dass die Reaktion ohne Einfluss der Aminogruppen beziehungsweise der Schutzgruppen des Reaktanden ablaufen kann. In diesem Fall konnte im MALDI-Spektrum das Produkt **82** in protonierter Form ( $\frac{m}{z} = 518$ ), mit  $\text{Na}^+$  ( $\frac{m}{z} = 540$ ) und mit  $\text{K}^+$  ( $\frac{m}{z} = 556$ ) detektiert werden. Trotz umfangreicher Aufreinigungsversuche ließ sich jedoch auch dieses Produkt nicht isolieren.

Somit konnte weder mit *N*-Boc-Ethanolamin (**79**), Ethanolamin (**78**) noch mit Ethanol das Produkt einer doppelten MITSUNOBU-Reaktion erhalten beziehungsweise isoliert werden. Dabei spielte neben der zum Teil großen Anzahl an Produkten auch die trotz intensiver Bemühungen schlechte Trennung vom Triphenylphosphinoxid eine entscheidende Rolle. Aufgrund

der geringen Erfolgsaussichten und des zu erwartenden hohen Aufwands wurden keine weiteren Versuche zur doppelten MITSUNOBU-Reaktion für die Benzocyclen-Synthese unternommen.



**Abb. 4.16:** Die MITSUNOBU-Reaktion mit Ethanol führte laut Massenspektrometrie zur Bildung des zweifach substituierten Produkts **82**, welches jedoch nicht isoliert werden konnte.

## 4.4 Fazit zu den Cyclisierungsversuchen über Ethylendiamindiessigsäure (57) und die MITSUNOBU-Reaktion

Wie sich gezeigt hat, ist der Aufbau von 12-Nitrobenzocyclen (**37**) nach Synthesestrategie **A** (**Abb. 4.1**) mit Derivaten von Ethylendiamindiessigsäure (**57**) (**Abschnitt 4.2**) oder über die MITSUNOBU-Reaktion (**Abschnitt 4.3**) nicht sehr erfolgversprechend.

Derzeit ist für diese Syntheseroute die von GEHL<sup>[236]</sup> vorgestellte Methode (**Abschnitt 4.1**) trotz ihrer Nachteile am vielversprechendsten.

Eine Alternative hierzu ist die von BELETSKAYA *et al.*<sup>[248,249]</sup> vorgestellte palladiumkatalysierte Aminierung von Halogenaromaten (**Abb. 4.1**, Strategie **B**), welche den Vorteil bietet, dass ungeschütztes Triethyltetraamin (**43**) verwendet werden kann. Jedoch gibt es auch bei dieser Methode einiges zu beachten. So wird zum Beispiel ein teures Katalysatorsystem benötigt, welches, je nachdem welche Ausgangsverbindungen eingesetzt werden, neu eingestellt oder vollständig gewechselt werden muss<sup>[249]</sup> und keine Toleranz gegenüber Nitrogruppen aufweist.<sup>[292]</sup> Aufgrund der darüber hinaus hohen Anzahl an möglichen Nebenprodukten, schwankenden Ausbeuten und Reaktionszeiten bis zu 72 Stunden<sup>[248,249]</sup> wurde diese Methode im Rahmen dieser Arbeit nicht verfolgt.

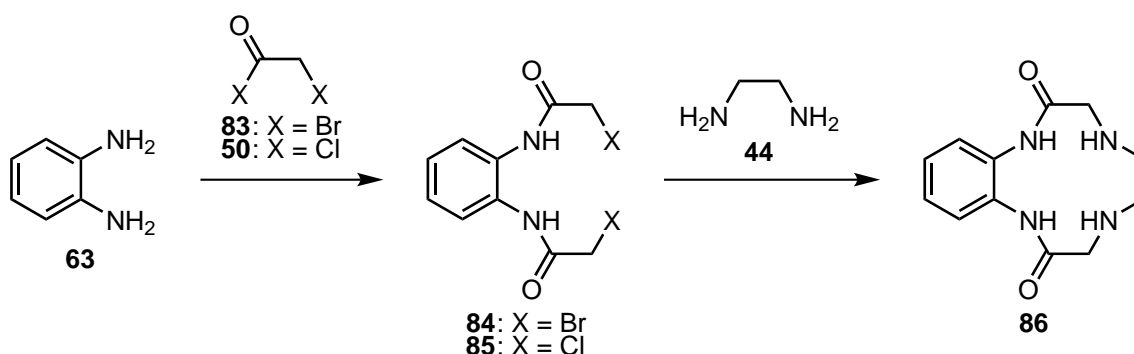
## 4.5 Darstellung von Benzocyclen-2,9-dion (86)

Im Rahmen dieser Arbeit wurde aus diesem Grund die Synthese nach Strategie **C** (**Abb. 4.1**) weiter verfolgt. Nach SHARMA und ANTUNES *et al.*<sup>[254,255,293]</sup> können für die Substitution

der Phenylendiamine **42** und **63** Säurehalogenide als Baustein **B-6** verwendet werden (vgl. **Abschnitt 4.1.2**).<sup>[253]</sup> Die hohe Reaktivität der Säurehalogenide sorgt dafür, dass beide Aminogruppen von 4-Nitro-1,2-phenylendiamin (**42**) relativ problemlos substituiert werden können, obwohl die geringe Nukleophilie der Aminogruppe in *para*-Position zur Nitrogruppe für viele andere Reaktionen nicht mehr ausreichend ist. Die anschließende Cyclisierung mit Ethylendiamin (**44**) lag dabei im Fokus der weiteren Untersuchungen.

#### 4.5.1 Syntheseplan zur Darstellung von Benzocyclen-2,9-dion (**86**)

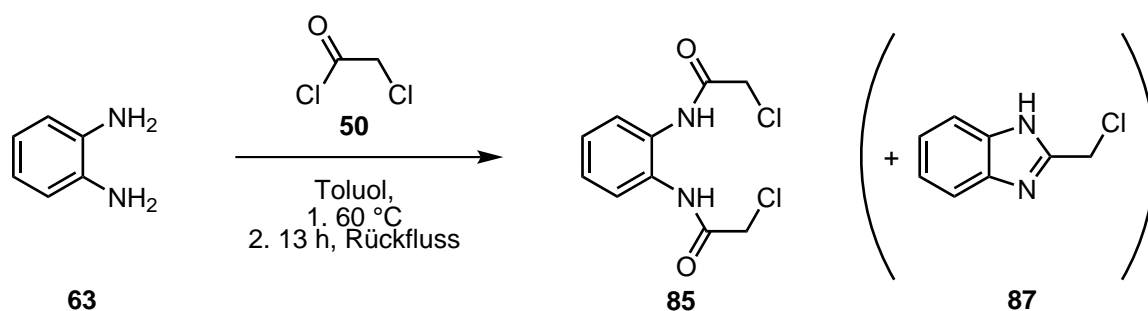
In früheren Versuchen führte die Cyclisierung der Bis-Chloracetamide **51** und **85** mit Ethylendiamin (**44**) nach SHARMA *et al.*<sup>[254]</sup> zu keinem vollständig isolierbaren Produkt (s. **Abschnitt 4.1.2**).<sup>[253]</sup> Die Reaktion des nitrierten Diamids **51** mit Ethylendiamin (**44**) bei 40 °C in Anlehnung an ANTUNES *et al.*<sup>[255]</sup> führte dagegen zur Bildung von 12-Nitrobenzocyclen-2,9-dion (**52**), welches jedoch nicht vollständig isoliert werden konnte.<sup>[253]</sup> Da allerdings die Synthese des Benzocyclen-Dions **86** sowie des 4,7-Dimethyl-Derivats in moderaten<sup>[255]</sup> bis hohen<sup>[254]</sup> Ausbeuten beschrieben wurde, erschien es sinnvoll, weitere Versuche zur Synthese von Benzocyclen-2,9-dion (**86**) zu unternehmen (**Abb. 4.17**).



**Abb. 4.17:** Plan für die Synthese von Benzocyclen-2,9-dion (**86**) ausgehend von 1,2-Phenylendiamin (**63**) über das Bromacetamid **84** beziehungsweise Chloracetamid **85**.

#### 4.5.2 Synthese von *N,N'*-(1,2-Phenyl)bis(2-chloracetamid) (**85**)

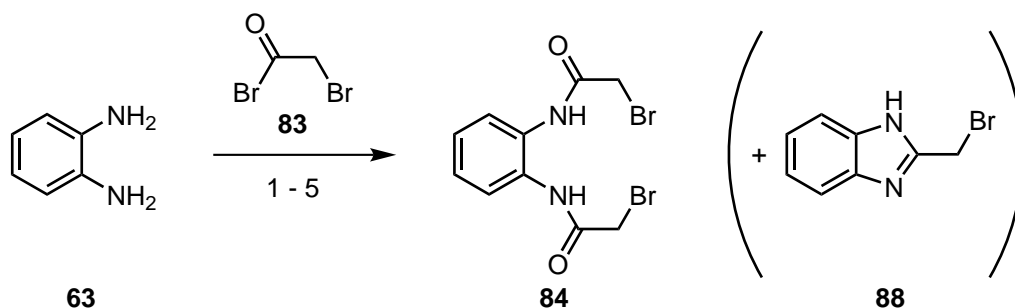
Das Bis-Chloracetamid **85** wurde bereits im Rahmen einer früheren Arbeit hergestellt.<sup>[253]</sup> Dazu wurde das Phenylendiamin **63** bei 60 °C in Toluol mit Chloressigsäurechlorid (**50**) versetzt und anschließend für 13 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach Umkristallisation aus Methanol wurde das Diamid **85** in einer Ausbeute von 89 % erhalten. Neben dem Produkt konnte die Bildung des Benzimidazols **87** beobachtet werden (s. **Abb. 4.18**).



**Abb. 4.18:** Die Umsetzung von 1,2-Phenylendiamin (**63**) mit Chloressigsäurechlorid (**50**) lieferte das Bis-Chloracetamid **85** in einer Ausbeute von 89 %. Darüber hinaus konnte die Bildung des Benzimidazols **87** nachgewiesen werden.<sup>[253]</sup>

#### 4.5.3 Synthese von *N,N'*-(1,2-Phenylen)bis(2-bromacetamid) (**84**)

Neben dem Bis-Chloracetamid **85** (**Abschnitt 4.5.2**)<sup>[253]</sup> ist das Bis-Bromacetamid **84** aufgrund der unterschiedlichen Abgangsgruppe als Ausgangsverbindung für die Cyclisierungsreaktion interessant (**Abb. 4.19**). Die ersten Syntheseveruche wurden unter den gleichen Bedingungen durchgeführt, wie die Synthese des Bis-Chloracetamids **85**.<sup>[253]</sup> Unabhängig von der Reaktionsdauer (2–16 h) lagen die Ausbeuten deutlich unter denen des Chlorderivats **85** (**Tab. 4.1**, Nr. 1–2).



**Abb. 4.19:** Die Umsetzung von 1,2-Phenylendiamin (**63**) mit Bromessigsäurebromid (**83**) lieferte keine hohen Ausbeuten des Bis-Bromacetamids **84** sondern führte auch zur Bildung des Benzimidazols **88**. Details zu den Reaktionsbedingungen (1–5) sind in **Tab. 4.1** aufgeführt.

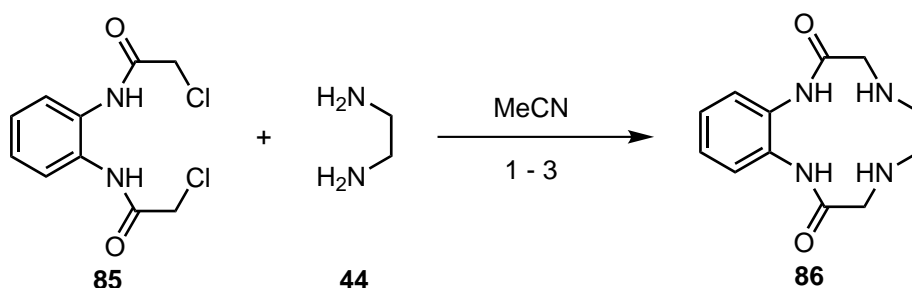
Die Ausbeute ließ sich auch nicht verbessern, wenn die Zugabe von Bromacetyl bromid (**83**) in trockenem Dichlormethan mit Triethylamin als Base bei 0 °C unter Stickstoffatmosphäre erfolgte und das Reaktionsgemisch anschließend für drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt wurde (**Tab. 4.1**, Nr. 3).<sup>[294,295]</sup> Die Durchführung ohne Base in wasserfreiem Dichlormethan bei 0 °C führte nach drei Stunden zu einer Ausbeute von 24–33 % nach Umkristallisation aus Methanol (**Tab. 4.1**, Nr. 4) beziehungsweise Toluol (**Tab. 4.1**, Nr. 5). Eine rote Färbung der Rohprodukte deutet auf die Bildung von 2-(Brommethyl)-1*H*-benzimidazol (**88**) hin.<sup>[296]</sup>

**Tab. 4.1:** Versuche zur Synthese des Bis-Bromacetamids **84** (**Abb. 4.19**).

Nr.	Lösungsmittel	Base	Bedingungen	Ausbeute
1	Toluol		1. 60 °C 2. 2 h, Rückfluss	7 %
2	Toluol		1. 60 °C 2. 16 h, Rückfluss	9 %
3	Dichlormethan	NEt <sub>3</sub>	1. 15 min, 0 °C 2. 3 h, Raumtemp.	9 %
4	Dichlormethan		3 h, 0 °C	24 %
5	Dichlormethan		3 h, 0 °C	33 %

#### 4.5.4 Synthese von Benzocyclen-2,9-dion (**86**)

Da die Ausbeute des Bis-Bromacetamids **84** geringer war als beim Bis-Chloracetamid **85**, wurden die Versuche zum Ringschluss mit dem Chlorderivat **85** durchgeführt (**Abb. 4.20**). Ein früherer Versuch, das Benzocyclen-Dion **86** nach SHARMA *et al.*<sup>[254]</sup> unter Verwendung von Lithiumbromid als Templat für die Ringbildung in trockenem Acetonitril herzustellen, lieferte kein Produkt (**Tab. 4.2**, Nr. 1).<sup>[253]</sup> Die dünnschichtchromatographische Untersuchung nach 21 Stunden unter Rückfluss ergab, dass kein Edukt **85** mehr vorhanden war. In siedendem Chloroform wurde nur eine geringe Löslichkeit des Rohprodukts festgestellt und sämtliche Fällungs- und Kristallisationsversuche<sup>[254,255]</sup> schlugen fehl.

**Abb. 4.20:** Das Bis-Chloracetamid **85** wurde mit Ethylendiamin (**44**) zum Benzocyclen-Dion **86** umgesetzt. Die Reaktionsbedingungen (1–3) sind in **Tab. 4.2** aufgeführt.

Auch die Cyclisierung mit Ethylendiamin (**44**) und Lithiumcarbonat unter Stickstoffatmosphäre bei 45 °C in trockenem Acetonitril führte nach sechs Tagen zu keinem durch Kristallisation beziehungsweise Fällung<sup>[254,255]</sup> isolierbaren Produkt (**Tab. 4.2**, Nr. 2). Es

konnten lediglich massenspektrometrische Hinweise auf eine mögliche Bildung des Produkts **86** erhalten werden.

**Tab. 4.2:** Versuche zur Synthese von Benzocyclen-2,9-dion (**86**) in Acetonitril. Das Bis-Chloracetamid **85** und das Diamin **44** wurden in einem Verhältnis von 1:1 eingesetzt. Das Edukt **85** wurde zusammen mit den Salzen vorgelegt und gelöst.

Nr.	$V_{\text{tot}}$ (mL)	$[\text{85}]_{\text{tot}}$ (mM)	Base	Templat	Bedingungen	Ausbeute
1 <sup>[253]</sup>	510	22.5	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	LiBr	1. 1 h, Rückfluss 2. <b>44</b> 3. 21 h, Rückfluss	– <sup>a</sup>
2	100	15.2	Li <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Li <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	1. 45 °C 2. <b>44</b> 3. 6 d, 45 °C	– <sup>a, b</sup>
3	500	2.0	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	LiBr	1. <b>44</b> 2. Raumtemp. → Rückfluss 3. 25 h, Rückfluss	50 % <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Kristallisation beziehungsweise Fällung

<sup>b</sup> Molekülpeak des Produkts im Massenspektrum identifiziert    <sup>c</sup> Säulenchromatographie

Unter höherer Verdünnung konnte mit Natriumcarbonat und Lithiumbromid eine vollständige Umsetzung des Bis-Chloracetamids **85** beobachtet werden, wenn das Diamin **44** vor dem Erhitzen zum Rückfluss zugegeben wurde (**Tab. 4.2**, Nr. 3). Allerdings blieben auch hier alle Versuche erfolglos, das Cyclisierungsprodukt **86** auszukristallisieren oder zu fällen. Ähnliche Produkte wurden in der Literatur mit polaren Laufmittelgemischen, in einigen Fällen unter Verwendung von wässrigem Ammoniak, säulenchromatographisch aufgereinigt.<sup>[248,249,269,297–299]</sup> Mit einem solchen Laufmittelgemisch (Dichlormethan:Methanol:Ammoniak = 80:11:2) konnte Benzocyclen-2,9-dion (**86**) schließlich in einer Ausbeute von 50 % isoliert werden. Damit ist die Ausbeute fast doppelt so hoch, wie die von ANTUNES *et al.* (26 %)<sup>[255]</sup> und etwas mehr als halb so groß wie die Ausbeute von SHARMA *et al.* für das mit *N,N'*-Dimethylethylendiamin erhaltene Dimethylbenzocyclen-Dion (95 %).<sup>[254]</sup>

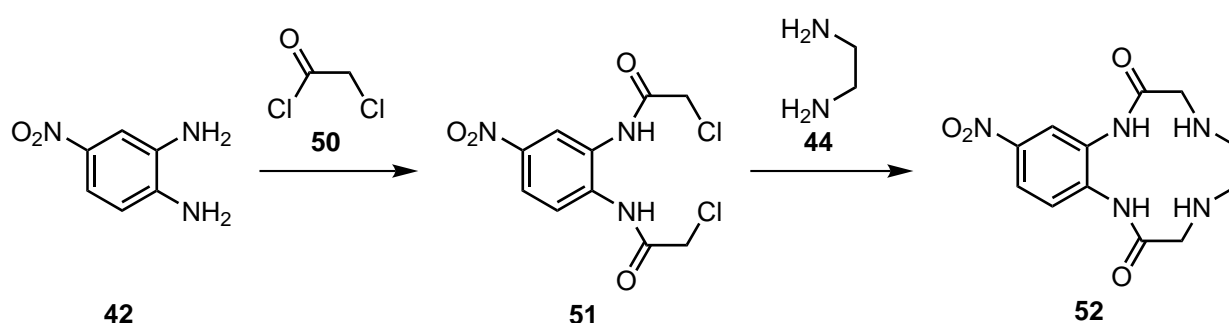
Die Ausbeute könnte möglicherweise sogar noch erhöht werden, wenn man die beiden Edukte **44** und **85** mit einer Spritzenpumpe in ein großes Lösungsmittelvolumen tropfen lässt. Eine solcher Versuch in Acetonitril war allerdings nicht erfolgreich, da das Diamid **85** zu schlecht löslich war.



## 4.6 Darstellung von 12-Nitrobenzocyclen-2,9-dion (52)

### 4.6.1 Syntheseplan zur Darstellung von 12-Nitrobenzocyclen-2,9-dion (52)

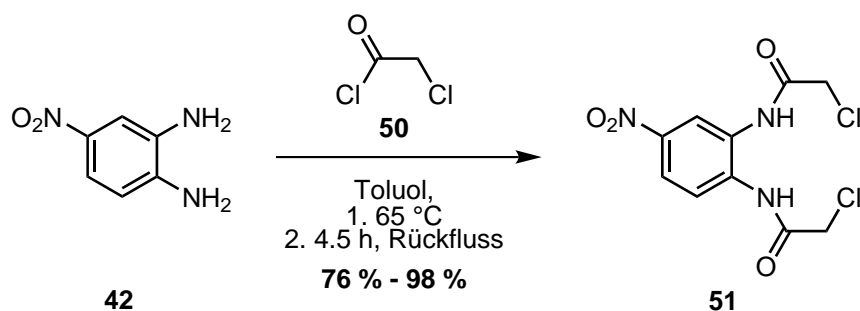
Im Lichte dieser Erkenntnisse konnte die Synthese des nitrierten Benzocyclen-2,9-dions **52** weiter untersucht werden. Dabei lässt sich, wie bereits in **Abschnitt 4.1.2** beschrieben, ausgehend von 4-Nitro-1,2-phenyldiamin (**42**) zunächst das Bis-Chloracetamid **51** herstellen, welches anschließend mit Ethylendiamin (**44**) zum Nitrobenzocyclen-Dion **52** umgesetzt werden kann (**Abb. 4.21**).



**Abb. 4.21:** Mit den für das Benzocyclen-Dion **86** erfolgreichen Reaktionsbedingungen (**Abb. 4.20**, **Tab. 4.2**, Nr. 3) kann die Synthese und Isolierung des Nitroderivats **52** ausgehend von 4-Nitro-1,2-phenyldiamin (**42**) über das Bis-Chloracetamid **51** erneut untersucht werden.

### 4.6.2 Synthese von *N,N'*-(4-Nitro-1,2-phenylen)bis(2-chloroacetamid) (**51**)

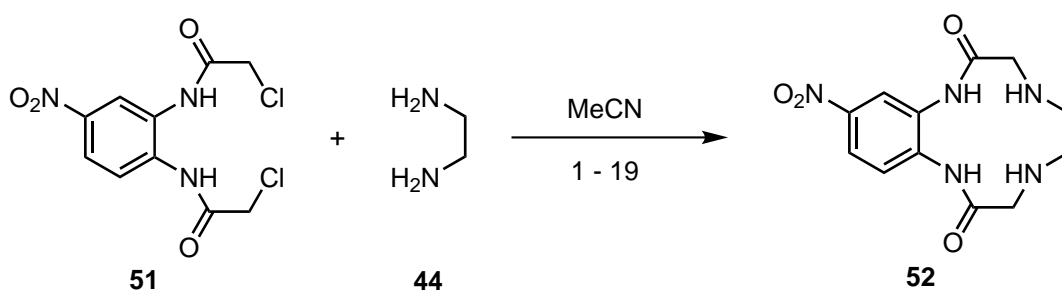
*N,N'*-(4-Nitro-1,2-phenylen)bis(2-chloroacetamid) (**51**) wurde wie zuvor<sup>[253]</sup> (**Abschnitt 4.1.2**) nach einer Vorschrift von SHARMA *et al.*<sup>[293]</sup> für substituierte Phenyldiamine erhalten (**Abb. 4.22**). Durch Umkristallisation aus Toluol konnte die Aufarbeitung vereinfacht sowie die Reinheit und Ausbeute erhöht werden. So wurde das Bis-Chloracetamid **51** in Ausbeuten von 76–98 % erhalten.



**Abb. 4.22:** Das Bis-Chloracetamid **51** konnte mit einer Ausbeute von bis zu 98 % erhalten werden.

#### 4.6.3 Synthese von 12-Nitrobenzocyclen-2,9-dion (**52**)

Die Umsetzung des Bis-Chloracetamids **51** mit Ethylendiamin (**44**) sollte nach SHARMA und ANTUNES *et al.* [254,255,293] zum 12-Nitrobenzocyclen-2,9-dion (**52**) führen (**Abb. 4.23**).



**Abb. 4.23:** Die Synthese des Nitrobenzocyclen-Dions **52** erfolgte mit einem Äquivalent Ethylendiamin (**44**) in Acetonitril. Die Reaktionsbedingungen und Ausbeuten der einzelnen Versuche (1–19) sind in **Tab. 4.3** zusammengefasst.

#### Bisherige Ergebnisse

Die ersten Versuche zur Synthese von 12-Benzocyclen-2,9-dion (**52**) wurden vor der erfolgreichen Synthese des unsubstituierten Benzocyclen-2,9-dions **86** nach der Vorschrift von SHARMA *et al.* [254] für die Umsetzung des Diamids (**85**) mit *N,N'*-Dimethylethylenediamin durchgeführt (**Abschnitt 4.1.2**). [253] Nach dieser Vorschrift wurde das Bis-Chloracetamid **51** mit Natriumcarbonat und Lithiumbromid in Acetonitril vorgelegt und bis zu einer Stunde unter Rückfluss gerührt, bevor das in Acetonitril gelöste Diamin **44** zugetropft wurde. Unabhängig von der Konzentration der Edukte konnte kein Produkt durch Fällung beziehungsweise Kristallisation isoliert werden (**Tab. 4.3**, Nr. 1–3). [253]

Eine Verringerung der Temperatur führte ebenfalls zu keiner ausreichenden Produktbildung (**Tab. 4.3**, Nr. 4–6). Wurde die Lösung des Diamids **51** unter Verwendung von Lithiumcarbonat vor der Zugabe von Ethylenediamin (**44**) nur auf 40 °C erwärmt, konnte das Produkt **52** sowohl massenspektrometrisch als auch in den NMR-Spektren nachgewiesen

werden (**Tab. 4.3**, Nr. 4).<sup>[253]</sup> Dennoch ließ sich das Nitrobenzocyclen-Dion **52** auch durch eine Vergrößerung des Ansatzes und die Variation der Reaktionszeiten nicht isolieren. In den MALDI-Spektren konnten in diesen Fällen (**Tab. 4.3**, Nr. 5 und 6)<sup>[253]</sup> jedoch Hinweise auf eine Produktbildung erhalten werden.

### Eduktzugabe und Konzentrationsabhängigkeit

Zwei weitere Ansätze (**Tab. 4.3**, Nr. 7 und 8) blieben erfolglos, bevor die erfolgreichen Bedingungen der Synthese von Benzocyclen-2,9-dion (**86**) (**Tab. 4.2**, Nr. 3) auf das Nitroderivat **52** übertragen werden konnten (**Tab. 4.3**, Nr. 9).

Generell ist festzustellen, dass kein Cyclisierungsprodukt **52** isoliert werden konnte, wenn die Nitroverbindung **51** vorgelegt und erwärmt wurde, bevor Ethylendiamin (**44**) zugegeben wurde (**Tab. 4.3**, Nr. 1–8). Diese Erkenntnis gilt unabhängig von der verwendeten Konzentration, Temperatur, Reaktionszeit und Aufreinigungsmethode.

Die Bildung des Makrocyclus **52** konnte dagegen beobachtet werden, wenn die Edukte **44** und **51** bei Raumtemperatur in Konzentrationen von 2–2.7 mmol L<sup>-1</sup> gemischt wurden und anschließend mehrere Stunden bei 60 °C bis 82 °C (leichter Rückfluss) gerührt wurde (**Tab. 4.3**, Nr. 9, 11, 13–19). So konnte das Nitroderivat **52** zunächst in einer Ausbeute von 19 % erhalten werden (**Tab. 4.3**, Nr. 9). Durch die weitere Optimierung der Konzentrationen, der Temperatur sowie der Aufarbeitung konnte die Ausbeute auf bis zu 28 % erhöht werden (**Tab. 4.3**, Nr. 16–19).

Wurden die Reaktanden **44** und **51** in doppelt so hohen Konzentrationen eingesetzt wie unter den optimierten Bedingungen (**Tab. 4.3**, Nr. 19), sank die Ausbeute so weit, dass kein Produkt **52** mehr isoliert werden konnte (**Tab. 4.3**, Nr. 15).

Durch gleichzeitiges Zutropfen von Lösungen der Edukte **44** und **51** zu einer refluxierenden Suspension aus Natriumcarbonat und Lithiumbromid in Acetonitril ließ sich das nötige Lösungsmittelvolumen deutlich verringern, wenn die Tropfgeschwindigkeit ausreichend klein war (**Tab. 4.3**, Nr. 10, 10 mL h<sup>-1</sup>, 15 % Ausbeute). Zu hohe Zugabegeschwindigkeiten verringern die Ausbeute drastisch (**Tab. 4.3**, Nr. 12, 7 % Ausbeute).

### Temperaturabhängigkeit

Die untersuchten Temperaturen deckten den Bereich von 20 °C bis Rückfluss ab. Eine Umsetzung bei 20 °C ist laut Dünnschichtchromatographie zwar möglich, allerdings konnte das gewünschte Produkt säulenchromatographisch nicht isoliert werden (**Tab. 4.3**, Nr. 11). Der ideale Temperaturbereich liegt zwischen 60 °C und 80 °C (**Tab. 4.3**, Nr. 9 und 16–19). Je stärker das Reaktionsgemisch refluxierte (Heizbadtemperatur >82 °C), desto weniger Ausbeute wurde unter vergleichbaren Bedingungen erhalten (s. **Tab. 4.3**, Nr. 14 und 16–19).

**Tab. 4.3:** Versuche zur Synthese von 12-Nitrobenzocyclen-2,9-dion (**52**) in Acetonitril. Das Bis-Chloracetamid **51** und das Diamin **44** wurden in einem Verhältnis von 1:1 eingesetzt. Wenn nicht anders gekennzeichnet, wurden alle Komponenten vor dem Erhitzen zugegeben.

Nr.	$V_{\text{tot}}$ (mL)	[51] <sub>tot</sub> (mM)	Base	Templat	Bedingungen	Identifikation	Ausbeute
1 <sup>[253]</sup>	120	24.9	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	LiBr	1. 1 h, Rückfluss 2. <b>44</b> , 49.5 h, Rückfluss 3. 40 h, Raumtemp.	-	- <sup>a</sup>
2 <sup>[253]</sup>	300	6.7	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	LiBr	1. 0.5 h, Rückfluss 2. <b>44</b> , 48 h, Rückfluss	-	- <sup>a</sup>
3 <sup>[253]</sup>	500	3.5	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	LiBr	1. 1 h, Rückfluss 2. <b>44</b> , 48 h, Rückfluss	-	- <sup>a</sup>
4 <sup>[253]</sup>	80	18.4	Li <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Li <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	1. 40 °C 2. <b>44</b> , 142 h, 40 °C	EI-/CI-MS, NMR	n. b. <sup>a, b</sup>
5 <sup>[253]</sup>	800	40.9	Li <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Li <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	1. 40 °C 2. <b>44</b> , 61 h, 40 °C	MALDI-MS	- <sup>a</sup>
6 <sup>[253]</sup>	800	20.4	Li <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Li <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	1. 2 h, 40 °C 2. <b>44</b> , 23 h, 40 °C	MALDI-MS	- <sup>a</sup>

Tab. 4.3: (fortgesetzt)

Nr.	$V_{\text{tot}}$ (mL)	$[51]_{\text{tot}}$ (mM)	Base	Templat	Bedingungen	Identifikation	Ausbeute
7	80	18.8	$\text{Li}_2\text{CO}_3$	$\text{Li}_2\text{CO}_3$	1. 45 °C 2. <b>44</b> , 144 h, 45 °C	MALDI-MS EI-/CI-MS	- <sup>c</sup>
8	105	3.9	$\text{Na}_2\text{CO}_3$	LiBr	1. 40 °C 2. <b>44</b> , 69 h, 40 °C	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>
9	500	2.0	$\text{Na}_2\text{CO}_3$	LiBr	1. 15 min, Raumtemp. → Rückfluss 2. 24 h, Rückfluss 3. 17 h, Raumtemp.	DC, NMR, EI-MS	19 % <sup>c</sup>
10	125	8.0	$\text{Na}_2\text{CO}_3$	LiBr	1. Rückfluss, <b>51</b> , <b>44</b> , 2 h 2. 24 h, Rückfluss	DC, NMR EI-MS	15 % <sup>e</sup>
11	125	8.0	$\text{Na}_2\text{CO}_3$	LiBr	14 d, 20 °C	DC	- <sup>c</sup>
12	125	8.0	$\text{Na}_2\text{CO}_3$	LiBr	1. Rückfluss, <b>51</b> , <b>44</b> 2. 3 h, Rückfluss	DC, NMR	7 % <sup>e</sup>
13	500	2.0	$\text{Na}_2\text{CO}_3$	LiBr	1 h, Rückfluss	DC	- <sup>a</sup>
14	1500	2.2	$\text{Na}_2\text{CO}_3$	LiBr	1. 45 min, Raumtemp. → Rückfluss 2. 24 h, Rückfluss	DC, NMR EI-MS	9 % <sup>e</sup>
15	750	5.3	$\text{Na}_2\text{CO}_3$	LiBr	1. Raumtemp. → Rückfluss 2. 24 h, Rückfluss	DC, NMR	- <sup>e</sup>
16	1500	2.7	$\text{Na}_2\text{CO}_3$	LiBr	1. Raumtemp. → 80 °C 2. 16 h, 80 °C	DC, NMR	24 % <sup>e</sup>

Tab. 4.3: (fortgesetzt)

Nr.	$V_{\text{tot}}$ (mL)	$[51]_{\text{tot}}$ (mM)	Base	Templat	Bedingungen	Identifikation	Ausbeute
17	1500	2.7	$\text{Na}_2\text{CO}_3$	LiBr	1. Raumtemp. $\rightarrow$ 60 °C 2. 17.3 h, 60 °C	DC, NMR -	20 % <sup>e</sup>
18	1500	2.7	$\text{Na}_2\text{CO}_3$	LiBr	1. Raumtemp. $\rightarrow$ 80 °C 2. 16 h, 80 °C	DC, NMR	17 % <sup>e</sup>
19	1500	2.7	$\text{Na}_2\text{CO}_3$	LiBr	1. 1 h, Raumtemp. $\rightarrow$ 80 °C 2. 16 h, 80 °C	DC, NMR EI-MS, ESI-MS	28 % <sup>e</sup>

<sup>a</sup> Kristallisation beziehungsweise Fällung    <sup>b</sup> Verunreinigtes Produkt identifiziert    <sup>c</sup> Säulenchromatographie    <sup>d</sup> Umsetzung des Rohprodukts mit Di-*tert*-butyldicarbonat, es gelang kein Nachweis des geschützten Produkts    <sup>e</sup> Das Produkt wurde nach säulenchromatographischer Aufreinigung Dichlormethan:Methanol:Ammoniak = 80:8:1 aus Methanol umkristallisiert

## Reaktionskontrolle

Reaktionskontrollen wurde massenspektrometrisch (MALDI) oder mittels Dünnschichtchromatographie durchgeführt. Die MALDI-Kontrolle war jedoch häufig unzuverlässig, da schon geringe Mengen des Produkts **52**, die sich nicht isolieren ließen, detektiert werden konnten. Dünnschichtchromatographische Kontrollen mit Dichlormethan:Methanol:Ammoniak = 80:8:1 zeigten schon nach einer bis drei Stunden keinen signifikanten Spot für das Bis-Chloracetamid **51** mehr (**Tab. 4.3**, Nr. 12 und 13). Die Ausbeuten waren allerdings besser, wenn die Reaktionsdauer mindestens 16 Stunden betrug (**Tab. 4.3**, Nr. 9, 10 und 16–19).

## Aufreinigungsmethoden

12-Nitrobenzocyclen-2,9-dion (**52**) konnte nach säulenchromatographischer Aufreinigung und anschließender Umkristallisation aus Methanol in hoher Reinheit und in Ausbeuten bis zu 28 % erhalten werden (**Tab. 4.3**, Nr. 10, 12 und 14, 16–19). Als Laufmittel für die Dünnschicht- und Säulenchromatographie eignete sich Dichlormethan:Methanol:Ammoniak = 80:8:1 am besten. Ohne vorherige Chromatographie konnte das Produkt **52** nicht durch Kristallisation isoliert werden.

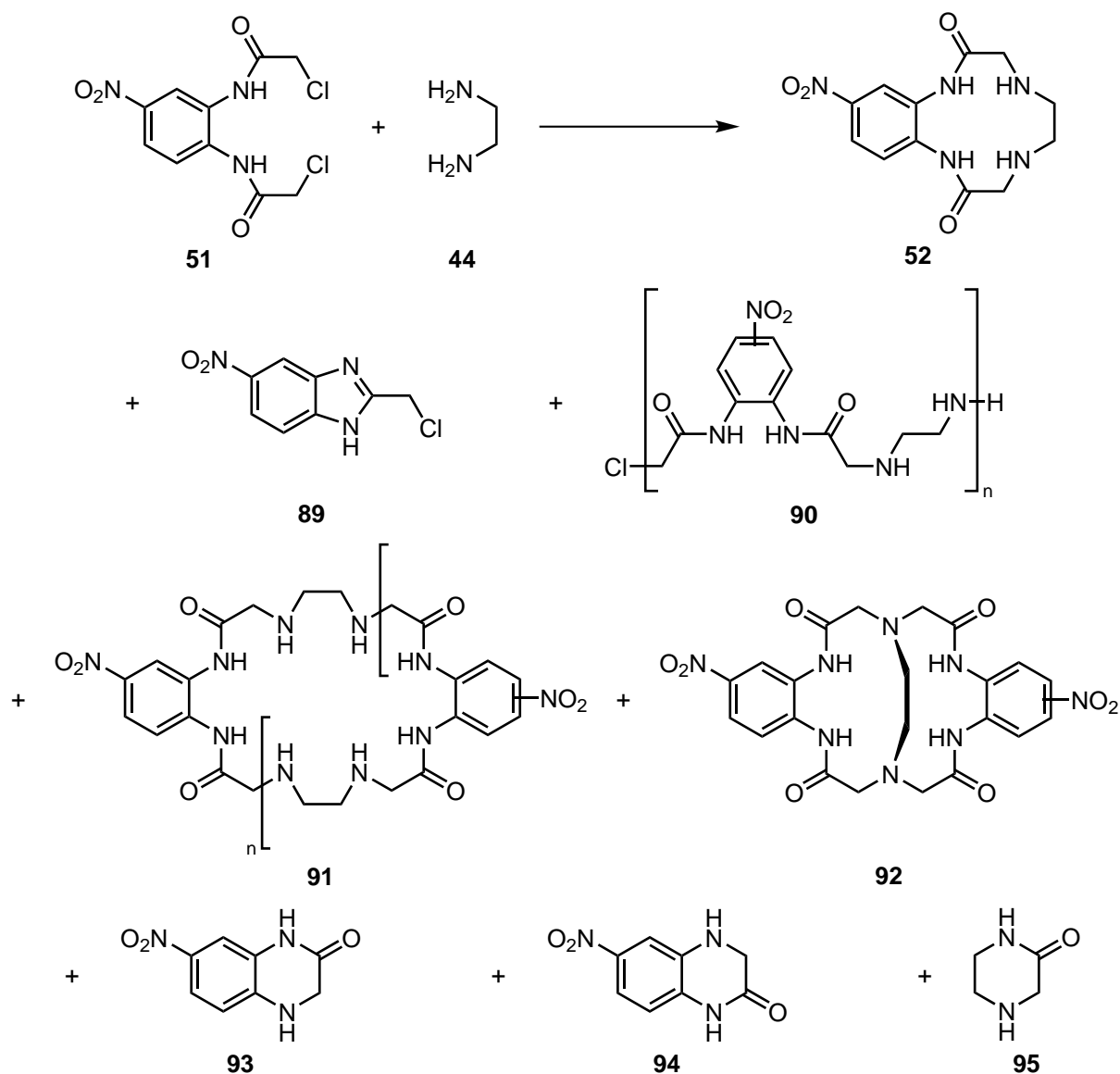
Auffällig ist, dass selbst unter gleichen Reaktionsbedingungen (**Tab. 4.3**, Nr. 16, 18 und 19) die Ausbeute um mehr als ein Drittel variiert. Dies lässt sich mit der aufwendigen Chromatographie erklären, die bisweilen große Mengen Mischfraktionen liefert, welche ihrerseits säulenchromatographisch getrennt werden mussten. Zudem kommt es durch die anschließende Umkristallisation zu weiteren Ausbeuteverlusten.

### 4.6.4 Nebenprodukte der Synthese von 12-Nitrobenzocyclen-2,9-dion (**52**)

Im Vergleich mit der Cyclisierung des unnitrierten Diamids **85** mit Ethylendiamin (**44**) (**Abschnitt 4.5.4**), waren die Ausbeuten des nitrierten Benzocyclen-Dions **52** trotz sorgfältiger Optimierung stets niedriger, sodass von einem Einfluss der Nitrogruppe auf die Reaktivität auszugehen ist. Dennoch ist der Weg über die Nitroverbindung **51** sinnvoll, da ein zusätzlicher Syntheseschritt mit aufwendiger Aufreinigung gespart werden kann.

Die größte Herausforderung bei der Synthese von Makrocyclen ist die Bildung von Nebenprodukten, welche die Ausbeute des gewünschten Produkts verringern und die Aufarbeitung erschweren können. Aufgrund der fehlenden Symmetrie der nitrierten Vorstufe **51** erhöht sich die Anzahl an möglichen Nebenprodukten im Vergleich zum Diamid **85**, da die gleiche Reaktion an den beiden Seitenketten nicht zum gleichen Produkt führt. Um eine optimale Ausbeute des gewünschten Produkts zu erreichen, ist die Kenntnis der wichtigsten Nebenpro-

dukte essentiell, damit deren Bildung verringert oder verhindert werden kann. Aus diesem Grund wurden die Nebenprodukte untersucht und Maßnahmen besprochen, die ergriffen wurden, um ihre Bildung zu verhindern. In **Abb. 4.24** sind mögliche Nebenprodukte der Synthese von 12-Nitrobenzocyclen-2,9-dion (**52**) aufgeführt.



**Abb. 4.24:** Mögliche Nebenprodukte bei der Synthese von 12-Nitrobenzocyclen-2,9-dion (**52**).

### Benzimidazol

Unter basischen beziehungsweise sauren Bedingungen können *ortho*-Diamide Benzimidazole bilden.<sup>[267,268,284,300]</sup> Bei der Umsetzung von 1,2-Phenylendiamin (**63**) zum Diamid **85** konnte Beispielsweise 2-Chlormethylbenzimidazol nachgewiesen werden.<sup>[253]</sup> Ebenfalls deuten die Ergebnisse der Umsetzung von 1,2-Phenylendiamin (**63**) mit Bromessigsäurebromid (**83**) auf



die Bildung von 2-Brommethylbenzimidazol (**88**, vgl. **Abschnitt 4.5.3**). Bei den Versuchen zur Synthese des Nitrobenzocyclen-Dions **52** konnte dagegen kein Benzimidazol (**89**) nachgewiesen werden.

## Polymere und Oligomere

Ein großes Problem bei der Synthese von Makrocyclen, wie Cyclenderivaten, ist die Bildung von Polymeren oder Oligomeren (**90** und **91**).<sup>[301]</sup> Aufgrund der großen Anzahl an Amid- und Aminogruppen in diesen Strukturen ist die Ausbildung vieler Wasserstoffbrückenbindungen möglich, welche die Löslichkeit dieser Nebenprodukte stark herabsetzen. Zusätzlich kann es zu einer Verbrückung der polymeren Strukturen kommen (nicht abgebildet). Die Entstehung von Polymeren in größeren Mengen sollte sich demnach in Form eines Niederschlages im Reaktionsgemisch bemerkbar machen. In dünnschichtchromatographischen Reaktionskontrollen sollten, bedingt durch die geringe Löslichkeit in Kombination mit der hohen Polarität, die Polymere auf der Basislinie liegen bleiben oder sehr kleine  $R_f$ -Werte aufweisen. In keiner der Ringschlussreaktionen wurde ein solcher Hinweis auf eine Polymerbildung beobachtet, der über die allgemein geringe Löslichkeit des Rohprodukts in organischen Lösungsmitteln hinausging. Eine ähnlich schlechte Löslichkeit und hohe Polarität ist auch von den Oligomeren zu erwarten.

Mehrere Spots wiesen bei der Dünnschichtchromatographie kleinere  $R_f$ -Werte auf als das Cyclisierungsprodukt **52**. Häufig konnten bei der säulenchromatographischen Aufreinigung lediglich Mischfraktionen von diesen Nebenprodukten erhalten werden, sodass keine weiteren Rückschlüsse über diese Nebenprodukte gezogen werden konnten. Da der Gesamtanteil dieser Fraktionen sehr klein war, wurde aufgrund des geringen Optimierungspotentials auf eine weitere Analyse verzichtet. Massenspektrometrisch konnten nur Hinweise auf die Bildung eines Dimers (**91 Abb. 4.24**,  $n = 1$ ) erhalten werden (**Tab. 4.3**, Nr. 4).<sup>[253]</sup>

## Doppelte Ringbildung

In zwei Ansätzen (**Tab. 4.3**, Nr. 15 und 16) konnte das bicyclische Produkt **92 (Abb. 4.24)** identifiziert werden, welches entsteht, wenn Ethylendiamin (**44**) mit zwei Bis-Chloracetamiden **51** reagiert. Im MALDI-Spektrum konnte nach säulenchromatographischer Aufreinigung und anschließender Umkristallisation aus Methanol ein Produkt mit dem Molekulargewicht von  $\frac{m}{z} = 527$  nachgewiesen werden.

Im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ) wurden zwei aromatische sowie zwei aliphatische Multipletts mit einem Verhältnis von 4:2:8:4 identifiziert. Die Amid-Protonen wiesen einen breiten Verschiebungsbereich von etwa 10.5–8.7 ppm auf. In  $\text{DMSO-d}_6$  konnte dagegen ein schärferes Signal erhalten werden, womit ein Verhältnis von 4:6 zwischen Amid-Protonen

und aromatischen Protonen bestimmt werden konnte. Im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum wurden zudem vier Carbonylkohlenstoff-Signale identifiziert. Ausgehend von diesen Daten erscheint die Bildung eines Gemisches der beiden Isomere des bicyclischen Tetralactams **92** wahrscheinlich. Dieses konnte schließlich mittels eines hochauflösten ESI-Spektrums ( $\text{M} + \text{H}^+$ :  $\frac{m}{z}(\text{gemessen}) = 527.16333$ ) eindeutig nachgewiesen werden.

### Sechsringbildung

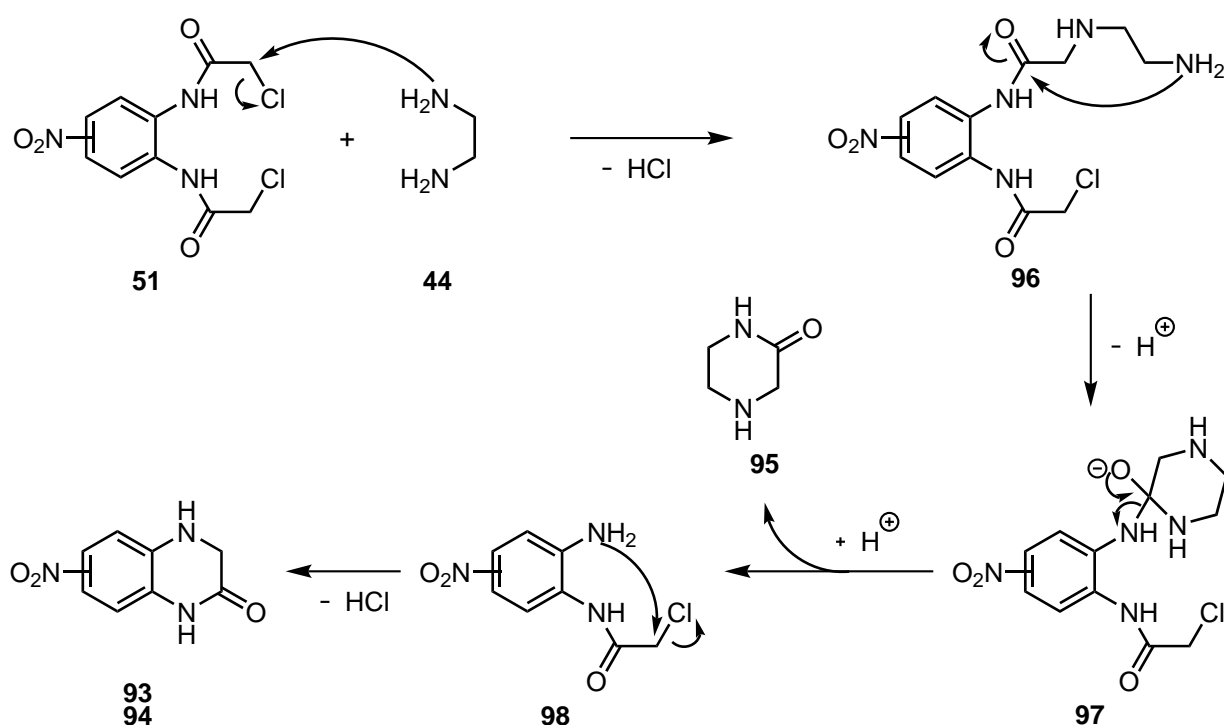
Die ab der ersten erfolgreichen Reaktion (**Tab. 4.3**, Nr. 9) in jedem Ansatz in signifikanten Mengen nachgewiesenen Nebenprodukte waren die beiden Lactame **93** und **94**. Bei der chromatographischen Aufreinigung wiesen sie die höchsten  $R_f$ -Werte auf. Allerdings war ihre Löslichkeit so gering, dass sich die Abtrennung in den meisten Fällen schwierig gestaltete und eine einzige säulenchromatographische Aufreinigung in der Regel nicht ausreichte. Dadurch war die Isolierung von 12-Nitrobenzocyclen-2,9-dion (**52**) stets mit großen Anstrengungen verbunden.

Ethylendiamin (**44**) ist durch seine zwei Aminogruppen nicht nur in der Lage, das Benzocyclen-Dion **52** zu bilden, sondern auch an nur einer Chlormethylgruppe sowie der benachbarten Carbonylgruppe anzugreifen (**Abb. 4.25**). Dies ist ein bekannter Mechanismus, der zur Entschützung von chloracetylsubstituierten Aminen verwendet werden kann.<sup>[279]</sup> Dabei entsteht neben dem Amin **98** auch Piperazin-2-on (**95**). Die Entstehung von Piperazin-2-on (**95**) in den Cyclisierungsversuchen konnte in einigen Fällen anhand der charakteristischen  $^1\text{H}$ -NMR-Signale und der Molekülmasse von  $\frac{m}{z} = 100$  nachgewiesen werden.

Nach der Abspaltung des sechsgliedrigen Lactams **95** kommt es zu einem intramolekularen Angriff der freien Aminogruppe an die zweite Seitenkette und damit zur Bildung des Benzopiperazin-Derivats **93** beziehungsweise **94**. Aufgrund der Tatsache, dass zwei stabile Sechsringe gebildet werden, ist dieser Mechanismus gegenüber der Bildung des Nitrobenzocyclen-Dions **52** bevorzugt. Dies ist wahrscheinlich der Grund, weshalb sich der Zwölfring nur bei Verwendung eines geeigneten Templats in isolierbaren Mengen bildet.<sup>[254]</sup>

Allerdings konnte auch in den Versuchen, die nach der Vorschrift von SHARMA *et al.*<sup>[254]</sup> durchgeführt wurden, keine oder nur geringe Produktbildung beobachtet werden (**Tab. 4.3**, Nr. 1–8). Nach dieser Vorschrift wurde das Ethylendiamin (**44**) erst nach dem Erhitzen des Bis-Chloracetamids **51** mit der Base und dem Lithiumsalz zugegeben. Aus diesem Grund wurden die Bedingungen, unter denen die Nebenprodukte **93** und **94** gebildet werden, genauer untersucht.

Dafür wurden Testreaktionen unter unterschiedlichen Bedingungen durchgeführt und die Bildung von Nebenprodukten dünnschichtchromatographisch verfolgt. In Übereinstimmung mit der Synthese und Aufreinigung des Bis-Chloracetamids **51** konnten keine Nebenprodukte



**Abb. 4.25:** Mechanismus des Angriffs von Ethylendiamin (44), der zur Bildung der Lactame 93, 94 und 95 führt.

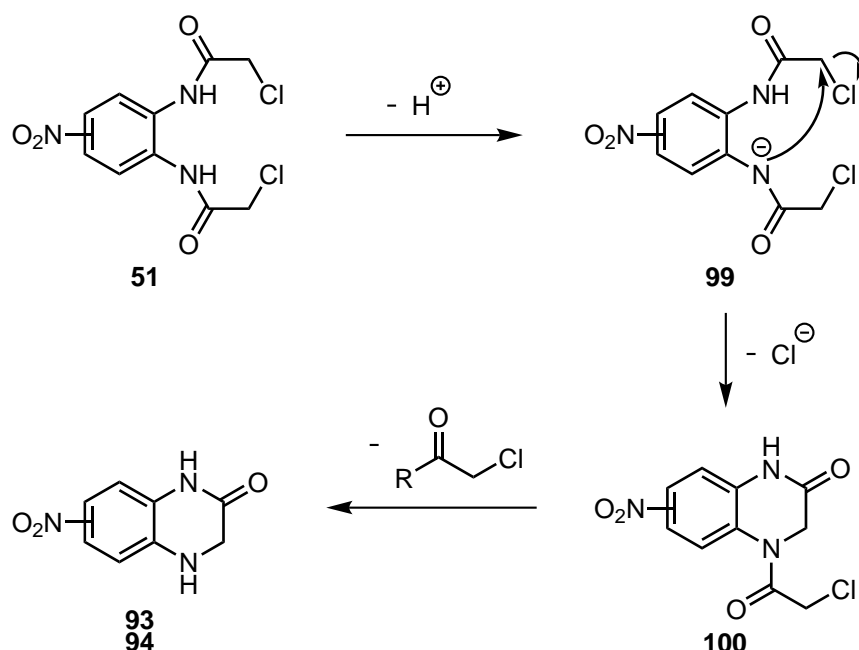
nachgewiesen werden, wenn das Diamid **51** eine Stunde unter Rückfluss in Acetonitril gerührt wurde. Auch die Anwesenheit von Lithiumbromid führte zu keiner Veränderung.

Die Zugabe verschiedener Basen zu Lösungen des Bis-Chloracetamids **51** in Acetonitril zeigte dagegen eine klare Bildung der Nebenprodukte **93** und **94**. In der Reihe Lithium-, Natrium- und Kaliumcarbonat konnte bei Raumtemperatur die Bildung der Nitrobenzolactame **93** und **94** nur mit Kaliumcarbonat festgestellt werden. Nach Erhitzen ließen sich dagegen bei allen drei Proben die Lactame **93** und **94** nachweisen. Mit wässriger Ammoniaklösung (25 %) konnte die Bildung von **93** und **94** schon bei Raumtemperatur beobachtet werden. Nach dem Erhitzen waren weitere Produkte detektierbar, wurden aber nicht weiter analysiert, da ein Einsatz von Ammoniak in der Cyclisierungsreaktion aufgrund der Konkurrenz mit Ethylendiamin (**44**) zu weiteren unerwünschten Nebenprodukten führen kann. Die tertiären Amine Triethylamin und DIPEA führten wiederum erst nach Erhitzen zur Bildung der Benzopiperazin-Derivate **93** und **94**, wobei mit Triethylamin noch weitere Nebenprodukte gebildet wurden.

Diese Ergebnisse zeigen, dass allein die Anwesenheit einer Base für die Bildung der Lactame **93** und **94** ausreichend ist. Erhitzen begünstigt die Sechsringbildung zusätzlich. Die Verwendung einer nukleophilen Base ist keine Voraussetzung für die intramolekulare Ringbildung, da die Nebenprodukte **93** und **94** sowohl in Anwesenheit der Carbonate als auch von DIPEA entstehen. Neben der Basizität spielen wahrscheinlich weitere Faktoren wie die

Konzentration und Löslichkeit der Base (besonders bei den Carbonaten) sowie die Anwesenheit von Wasser eine Rolle. Aus diesem Grund wurde in späteren Versuchen (**Tab. 4.3**, Nr. 15–19) das Natriumcarbonat erst nach Lösen des Amids **51** mit dem Lithiumbromid in Acetonitril zugegeben.

Die Bildung der Benzopiperazin-Derivate **93** und **94** verläuft somit vermutlich noch über einen weiteren Mechanismus (**Abb. 4.26**). In diesem Fall erfolgt die Bildung der Lactame **93** und **94** ausgehend vom Diamid **51** über einen intramolekularen Mechanismus, beginnend mit der Deprotonierung eines Amids. Dadurch wird ein nukleophiler Angriff an der Chlor-methylgruppe des benachbarten Amids begünstigt, wodurch sich der energetisch günstige Sechsring bildet. Anschließend kann es dann zu einer Abspaltung (Hydrolyse) des tertiären Chloracetamids durch einen nukleophilen Angriff am Carbonylkohlenstoff kommen. Befindet sich zusätzlich zur Base noch Ethylendiamin (**44**) im Reaktionsgemisch, kann die Abspaltung der Seitenkette des Intermediats **100** wie in **Abb. 4.25** erfolgen.



**Abb. 4.26:** Vorschlag für den Mechanismus, der ohne Ethylendiamin (**44**) unter Einfluss von Basen zur Bildung der Lactame **93** und **94** führt.

Die Erkenntnisse über die Nebenprodukte **93**, **94** und **95** erklären, weshalb die Versuche (**Tab. 4.3**, Nr. 1–8) keine isolierbaren Mengen des Nitrobenzocyclen-Dions **52** erhalten werden konnten. Die Zugabe von Ethylendiamin (**44**) zu einer stark refluxierenden Lösung des Diamids **51** führt zu einer besonders schnellen Sechsringbildung (**Tab. 4.3**, Nr. 1–3). Zudem führt längeres Rühren des Bis-Chloracetamids **51** in Anwesenheit des Carbonats bei höheren Temperaturen vor der Zugabe des Diamins **44** ebenfalls zur Bildung der Benzopiperazin-Derivate **93** und **94** oder zur Vorstufe **100**.

### 4.6.5 Einfluss von Metallionen auf die Synthese von 12-Nitrobenzocyclen-2,9-dion (52)

Ein weiterer Parameter, der neben der Base und dem Lösungsmittel einen Einfluss auf die Bildung der verschiedenen Produkte der Cyclisierungsreaktion hat, ist das als Templat verwendete Metallion. SHARMA *et al.*<sup>[254]</sup> verwendeten Lithiumbromid, welches ursprünglich für die Synthese von Triazacyclononan-Derivaten eingesetzt wurde.<sup>[302,303]</sup>

Für eine effektive und selektive Cyclisierung sind zwei Einflüsse entscheidend – die Vororientierung der Ausgangsstoffe **44** und **51** und die Komplexstabilitäten mit dem als Templat verwendeten Metallion.<sup>[301,304]</sup> Beides ist für einen gegebenen Makrocyclen abhängig vom Ionenradius, der Ladung, der bevorzugten Komplexgeometrie sowie der Polarisierbarkeit des Metallions.<sup>[305]</sup> Die Löslichkeit des Metallions im verwendeten Lösungsmittel spielt eine zusätzliche Rolle bei der Bildung des Templatkomplexes. Für ein bestimmtes Metallion lässt sich diese durch die Wahl eines geeigneten Gegenions steuern.

Bei genauer Betrachtung der Komplexchemie von Cyclen in Wasser zeigt sich, dass größere, zweiwertige Kationen deutlich stärker koordiniert werden als das vergleichsweise kleine Lithiumion.<sup>[98,99,305–311]</sup> In Acetonitril ist die Stabilitätskonstante von Cyclen mit  $\text{Li}^+$  dagegen mehrere Größenordnungen größer als in Wasser.<sup>[312]</sup>

Komplexe von Cyclen mit Metallionen sind besonders stabil, wenn die fünfgliedrigen Chelatringe, welche mit dem energetisch günstigsten Konformer gebildet werden, besonders stabil sind.<sup>[305,309–311]</sup> Dies ist genau dann der Fall, wenn der Metall–Stickstoff-Abstand nahe dem idealen Wert von 2.11 Å liegt.<sup>[313]</sup> In **Tab. 4.4** sind die Stabilitätskonstanten von Cyclen-komplexen in Wasser bei 25 °C den Bindungslängen in Kristallstrukturen von Komplexen mit Cyclen beziehungsweise Cyclenderivaten gegenübergestellt. Unter Vernachlässigung der deutlich größeren Ionen  $\text{Hg}^{2+}$ ,  $\text{Pb}^{2+}$  und  $\text{Cd}^{2+}$ <sup>[99,307]</sup> bildet Cyclen die stabilsten Komplexe mit  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$  und  $\text{Zn}^{2+}$ .

Von Benzocyclen-2,9-dion (**86**) und einigen Derivaten sind Kristallstrukturen von Komplexen mit  $\text{Cu}^{2+}$  beziehungsweise  $\text{Ni}^{2+}$  veröffentlicht, in denen die Amide deprotoniert vorliegen.<sup>[254,255,293]</sup> Im Vergleich zu Cyclen ist die Stabilität des fünffachkoordinierten Kupferkomplexes des Benzocyclen-Dions **86** ( $\log \beta = 9.17$ , Lig. =  $\text{H}_2\text{O}$ )<sup>[255]</sup> deutlich geringer. Die Metall–Stickstoff-Abstände liegen bei 1.923–2.029 Å, wobei die Abstände zu den neutralen Aminogruppen fast identisch zum Cyclen-Komplex (**Tab. 4.4**) sind.

Erste Versuche, in denen  $\text{Li}^+$  als Templat durch  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$  oder  $\text{Ni}^{2+}$  ersetzt wurde, führten zu keiner Verbesserung der Ausbeute von 12-Nitrobenzocyclen-2,9-dion (**52**). Aus diesem Grund wurde die Synthese des Nitrobenzocyclen-Dions **52** im Rahmen dieser Arbeit mit den optimierten Reaktionsbedingungen für die Kombination aus Acetonitril, Lithiumbromid und Natriumcarbonat weiterverfolgt. Eine detaillierte Untersuchung unter

**Tab. 4.4:** Stabilitätskonstanten verschiedener Metallkomplexe von Cyclen in Abhängigkeit vom Ionenradius (Koordinationszahl (CN) = 6) in Wasser bei 25 °C und Vergleich mit M–N-Abständen ( $d_{\text{M-N}}$ ) aus Kristallstrukturen von Cyclen oder *N*-substituierten Derivaten (R) mit weiteren Liganden (Lig.).

Metallion		Stabilität		Kristallstruktur					
$\text{M}^{n+}$	$r$ (Å) <sup>a</sup>	log $K$	Lit.	R	$d_{\text{M-N}}$ (Å)		CN	Lig.	Lit.
	CN = 6				min	max			
Li <sup>+</sup>	0.76	< -2	[308]	4 Me	2.154	2.206	5	H <sub>2</sub> O	[314]
Mg <sup>2+</sup>	0.72	2.25	[308]	3 Me, 1 <sup>-</sup>	1.986 <sup>b</sup>	2.297	5	C <sub>5</sub> H <sub>6</sub> N	[315]
Fe <sup>3+</sup>	0.645 <sup>c</sup>	-		-	2.146	2.197	6	2 Cl <sup>-d</sup>	[316]
Ni <sup>2+</sup>	0.69 <sup>c</sup>	16.4	[310,317]	-	2.01	2.119	6	2 H <sub>2</sub> O <sup>d</sup>	[318]
	0.55 <sup>e</sup>			4 Me	1.887	1.996	4	-	[319]
	0.49 <sup>f</sup>								
Cu <sup>2+</sup>	0.73	24.8	[306]	-	2.001	2.023	5	NO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	[320]
		23.29	[309]						
		22.7	[317]						
Zn <sup>2+</sup>	0.74	16.2	[99]	-	2.108	2.151	5	EtOH	[321]

<sup>a</sup> [135,322]    <sup>b</sup> M–N<sup>-</sup>    <sup>c</sup> High-Spin    <sup>d</sup> in *cis*-Konfiguration    <sup>e</sup> CN = 4 (Low-Spin) [322]  
<sup>f</sup> CN = 4 (Low-Spin) [135]

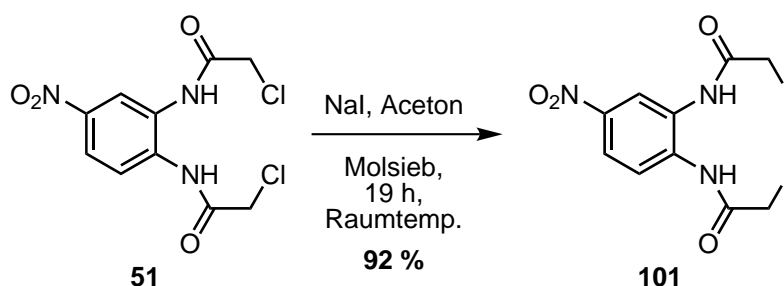
Verwendung verschiedener Metallionen könnte womöglich zu besseren Ausbeuten führen. Als Template kommen demnach neben Mg<sup>2+</sup>, Cu<sup>2+</sup> und Ni<sup>2+</sup> weitere Metallionen infrage. So wurde Fe<sup>3+</sup> bereits bei verschiedenen Synthesen von Cyclenderivaten,<sup>[323,324]</sup> darunter auch Dibenzocyclen,<sup>[325]</sup> eingesetzt. Neben Eisen(III)-Salzen wurden auch Chrom(III)- und Cobalt(II)-Salze als Template bei der Iminbildung von Triethylentetraamin (**43**) mit  $\alpha,\beta$ -Diketonen verwendet.<sup>[326]</sup> KISE *et al.*<sup>[298]</sup> berichten beim reduktiven Ringschluss von Diimininen von einem Templateffekt des zur Reduktion verwendeten Zinks. Diese Reduktion wurde auch auf die Synthese eines Benzocyclen-Derivats übertragen.<sup>[260]</sup>

#### 4.6.6 Cyclisierung von

#### *N,N'*-(4-Nitro-1,2-phenylen)bis(2-iodacetamid) (**101**) mit Ethylendiamin (**44**)

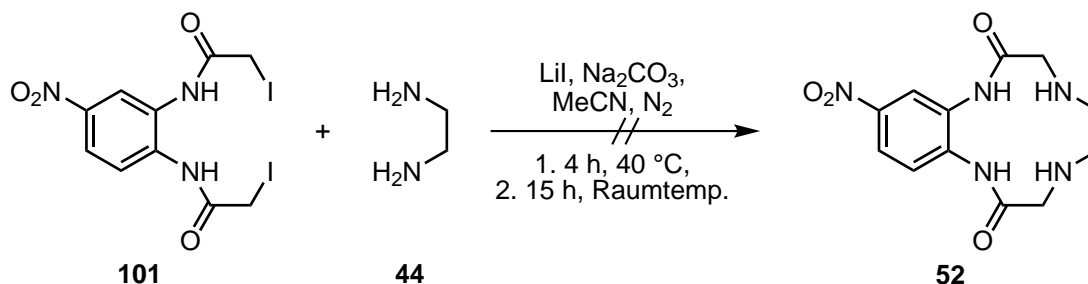
Die Abgangsgruppe in der Cyclisierungsreaktion ist ein weiterer Parameter, durch dessen Änderung eine höhere Ausbeute erlangt werden könnte. Während die Umsetzung von 1,2-Phenylendiamin (**63**) mit Bromessigsäurebromid (**83**) zu Problemen führte (**Abschnitt 4.5.3**), funktionieren FINKELSTEIN-Reaktionen an 2-Chloracetamiden mit hohen Ausbeuten.<sup>[327]</sup> Obwohl die nukleophile Substitution an Chloracetamiden aufgrund der Stabilisierung des Übergangszustands schon sehr schnell abläuft,<sup>[328]</sup> könnte die Cyclisierung

mit Ethylendiamin (**44**) schneller und besser ablaufen, wenn Iodid anstelle von Chlorid als Abgangsgruppe verwendet wird, wodurch die Substitutionsgeschwindigkeit erhöht wird.<sup>[329]</sup> Aus diesem Grund wurde das Bis-Chloracetamid **51** in Anlehnung an eine Vorschrift von GUTHRIE *et al.*<sup>[327]</sup> bei Raumtemperatur mit Natriumiodid unter Stickstoffatmosphäre in Aceton zum Bis-Iodacetamid **101** umgesetzt (**Abb. 4.27**). Das Produkt **101** konnte nach neunzehn Stunden in einer Ausbeute von 92 % erhalten werden. Im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (**Abb. D.27**) unterscheidet sich das Iod-Derivat **101** durch eine Hochfeldverschiebung aller Signale im Vergleich zum Chloracetamid **51** (**Abb. D.25**). Insbesondere die Methylenprotonen weisen eine starke Verschiebung von 0.43 ppm auf.



**Abb. 4.27:** Die Umsetzung von *N,N'*-(4-Nitro-1,2-phenylen)bis(2-chloroacetamid) (**51**) in einer FINKELSTEIN-Reaktion lieferte das Bis-Iodacetamid **101** in einer Ausbeute von 92 %.

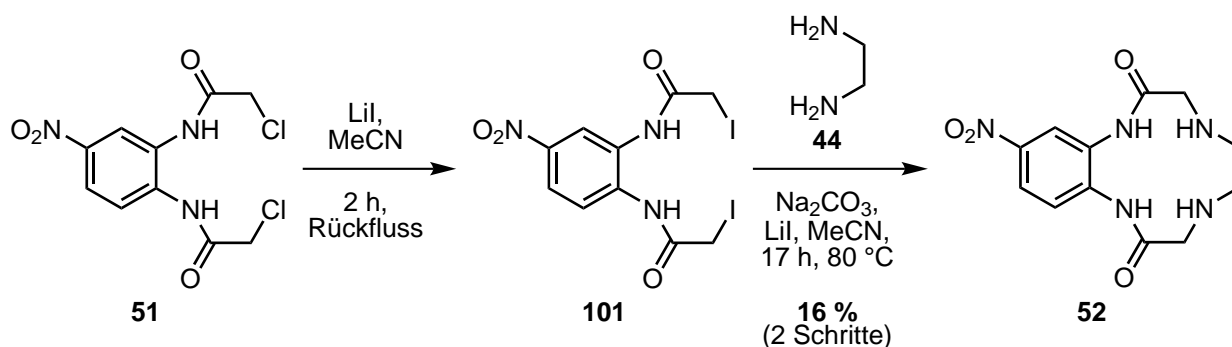
Das isolierte Iodid **101** wurde mit Ethylendiamin (**44**) bei 40 °C unter Stickstoffatmosphäre in Acetonitril umgesetzt (**Abb. 4.28**). Da zu diesem Zeitpunkt die Reaktionsbedingungen der Cyclisierung noch nicht optimiert waren, erfolgte die Zugabe des Diamins **44** erst nachdem das Diamid (**101**) zusammen mit Lithiumiodid und Natriumcarbonat auf 40 °C erwärmt wurde. So war es nicht möglich, das Produkt **52** zu isolieren.



**Abb. 4.28:** Nach der Umsetzung des isolierten Bis-Iodacetamids **101** mit Ethylendiamin (**44**) konnte kein Cyclisierungsprodukt (**52**) isoliert werden.

Generell lässt sich das Nitrobenzocyclen-Dion **52** jedoch aus dem Bis-Iodacetamid **101** herstellen (**Abb. 4.29**). Im Rahmen von Versuchen, die FINKELSTEIN-Reaktion *in situ* durchzuführen, wurde das Bis-Chloracetamid **51** für eine halbe Stunde bei Raumtemperatur mit Lithiumiodid in Acetonitril gerührt, bevor weiteres Acetonitril, Natriumcarbonat und

Ethylendiamin (**44**) zugegeben wurden. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch bei 80 °C über Nacht gerührt. Das Produkt **52** konnte nach säulenchromatographischer Aufreinigung und anschließender, mehrstufiger Umkristallisation aus Methanol in einer Ausbeute von 14 % erhalten werden. Eine etwas höhere Ausbeute von 16 % ließ sich erhalten, wenn das Chlorid **51** mit Lithiumiodid für zwei Stunden unter Rückfluss in Acetonitril gerührt wurde, bevor in der Kälte nach weiterer Verdünnung mit Acetonitril Natriumcarbonat und das Diamin **44** zugegeben wurden, bevor für 17 Stunden bei 80 °C gerührt wurde.



**Abb. 4.29:** Die Darstellung des Bis-Iodoacetamids **101** aus dem Bichloroacetamid **51** mit direkt anschließender Umsetzung mit Ethylendiamin (**44**) lieferte 12-Nitrobenzocyclen-2,9-dion (**52**) in einer Ausbeute von 16 %.

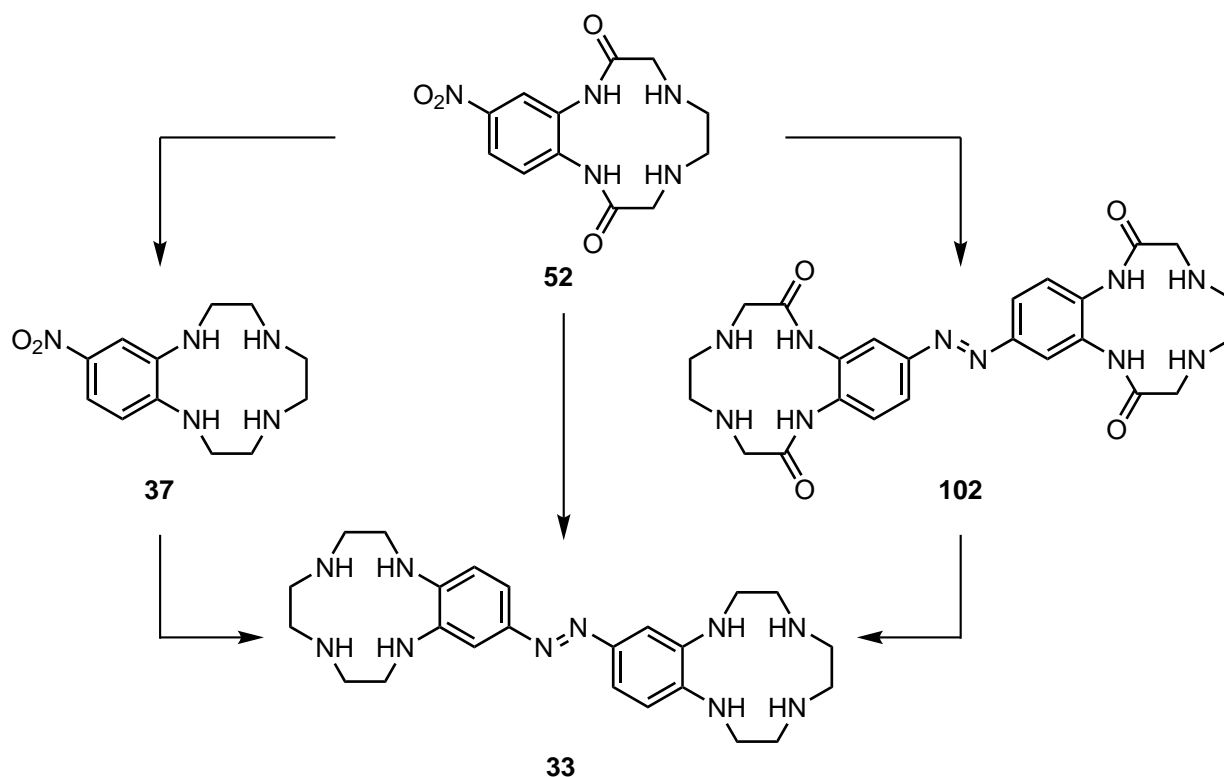
Mit diesen Ausbeuten liegt die Cyclisierung nach der *in situ*-FINKELSTEIN-Reaktion im Rahmen der Ergebnisse, die bei der Reaktion des Bis-Chloroacetamids **51** erzielt wurden. Allerdings konnten die höchsten Ausbeuten der Umsetzung des Bis-Chloroacetamids **51** (**Tab. 4.3**, Nr. 16 und 19) nicht erreicht werden. Dieser Unterschied lässt sich zum Teil darauf zurückführen, dass die säulenchromatographische Aufreinigung schwierig ist und häufig viele Mischfraktionen erhalten werden. Eine Isolierung des Cyclisierungsprodukts **52** durch Umkristallisation aus den Mischfraktionen ist meistens nicht erfolgreich. Somit lässt sich zusammenfassen, dass die *in situ*-FINKELSTEIN-Reaktion zu keiner Verbesserung der Ausbeute des Nitrobenzocyclen-Dions **52** führte.

## 4.7 Reduktion von 12-Nitrobenzocyclen-2,9-dion (**52**)

Die Reduktion von 12-Nitrobenzocyclen-2,9-dion (**52**) zur Azoverbindung **33** kann theoretisch in einem oder in zwei Schritten erfolgen (**Abb. 4.30**). Bei einer einstufigen Reaktion ließe sich eine Synthese sparen, allerdings müssen hierzu Reaktionsbedingungen gefunden werden, unter denen sowohl die Amide zu sekundären Aminen als auch die Nitrogruppen zur Azogruppe reduziert werden, ohne dass es zu signifikanten Nebenreaktionen oder zu einer Überreduktion



kommt. Die zweistufige Reduktion kann entweder mit der Reduktion der Nitrogruppen oder mit der Reduktion der Amide beginnen.



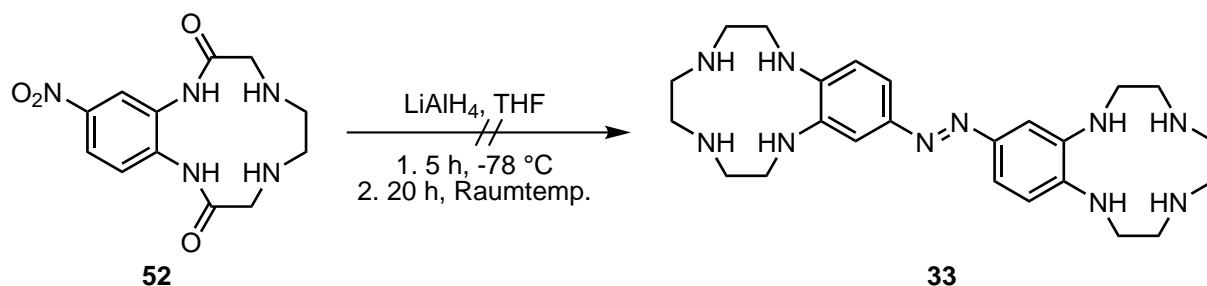
**Abb. 4.30:** Die Möglichkeiten zur Reduktion von 12-Nitrobenzocyclen-2,9-dion (52) zum Azobisbenzocyclen 33 über eine beziehungsweise zwei Stufen.

#### 4.7.1 Versuch der Reduktion von 12-Nitrobenzocyclen-2,9-dion (52) zu Azobisbenzocyclen (33)

Lithiumaluminiumhydrid ist sowohl als Reduktionsmittel für Amide<sup>[330]</sup> als auch für die Reduktion von Nitroaromaten zu Azobenzolen<sup>[331,332]</sup> bekannt. Dies macht Lithiumaluminiumhydrid zu einem geeigneten Kandidaten für die gleichzeitige Reduktion von amidsubstituierten Nitroaromaten, wofür es bereits erfolgreich eingesetzt wurde.<sup>[333]</sup>

Der Versuch, beide funktionelle Gruppen des Nitrobenzocyclen-Dions 52 gleichzeitig zu reduzieren (**Abb. 4.31**), wurde mit Lithiumaluminiumhydrid in trockenem Tetrahydrofuran durchgeführt. Nach dreistündigem Rühren bei  $-78^{\circ}\text{C}$  konnte im MALDI-Spektrum noch bevorzugt die Ausgangsverbindung 52 nachgewiesen werden. Aus diesem Grund wurde das Gemisch nach insgesamt fünf Stunden bei  $-78^{\circ}\text{C}$  für weitere 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Eine Reaktionskontrolle nach 18 Stunden zeigte keinen Hinweis auf das Nitrobenzocyclen-Dion 52 mehr, dafür konnten neue Peaks bei  $\frac{m}{z} = 225$  sowie  $\frac{m}{z} = 227$  identifiziert werden, welche auf die Bildung eines Nebenprodukts hinweisen. Ein Produkt mit

diesem Molekülpeak konnte als Phenazin **150** identifiziert werden (s. **Abschnitt 5.1**). Die Bildung des gewünschten Azobenzols **33** wurde jedoch nicht beobachtet, weshalb von einer weiteren Aufarbeitung der braunen Lösung abgesehen wurde. Die hohe Anzahl an Produkten bei der Reaktionskontrolle mittels DC deuten auf eine Zersetzung des Makrocyclus hin.



**Abb. 4.31:** Die Reduktion von 12-Nitrobenzocyclen-2,9-dion (**52**) mit Lithiumaluminiumhydrid führte nicht zur Bildung des Azobisbenzocyclens **33**.

Die Tatsache, dass kein Hinweis auf die Bildung des Azobenzols **33** gefunden wurde, machte es notwendig, die zweistufige Reduktion zu untersuchen. Dabei fiel die Wahl auf den Weg über 12-Nitrobenzocyclen (**37**).

## 4.8 Synthese von 12-Nitrobenzocyclen (**37**)

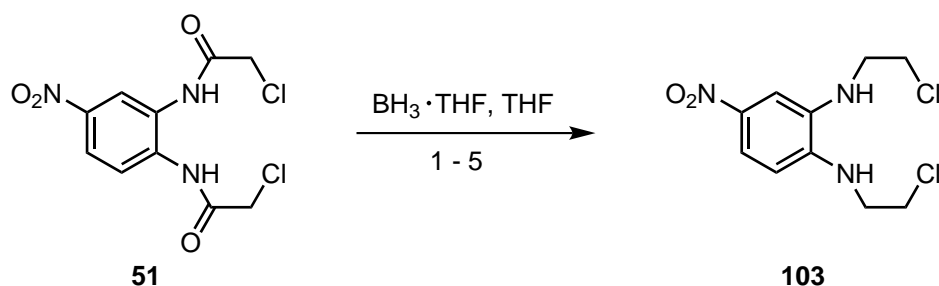
12-Nitrobenzocyclen (**37**) lässt sich durch die Reduktion der Carbonylgruppen des Nitrobenzocyclen-Dions **52** herstellen (**Abschnitt 4.8.2**). Da die Cyclisierungsreaktionen lange Zeit nicht erfolgreich oder die Ausbeuten nur sehr gering waren (**Abschnitt 4.6.3** und **Tab. 4.3**), wurden zunächst Testreaktionen mit dem in hohen Ausbeuten erhältlichen Bis-Chloracetamid **51** durchgeführt (**Abschnitt 4.8.1**). Ausgehend davon wurden dann die Versuche zur Reduktion von 12-Nitrobenzocyclen-2,9-dion (**52**) (**Abschnitt 4.8.2**) unternommen.

Für die selektive Reduktion von Amid en in Anwesenheit von Nitrogruppen und Chloralkylgruppen werden häufig Borane in Form ihrer Komplexe mit Tetrahydrofuran oder Dimethylsulfid eingesetzt.<sup>[330,334–337]</sup> Ihre Lösungen lassen sich günstig erwerben, einfach handhaben und wurden bereits in der Synthese von Azamakrocyclen eingesetzt.<sup>[78,298,302,338]</sup> Für ein Amid müssen fünf Äquivalente Hydrid verwendet werden. Dies ist begründet in der Tatsache, dass ein Teil des Borans bei der Bildung von Amin-Boran-Komplexen verbraucht wird.<sup>[339,340]</sup>

### 4.8.1 Reduktion von

#### *N,N'*-(4-Nitro-1,2-phenylen)bis(2-chloracetamid) (**51**) zu *N,N'*-(4-Nitro-1,2-phenylen)bis(2-chlorethylamin) (**103**)

Die Reduktion des Bis-Chloracetamids **51** erfolgte mit Boran-Tetrahydrofuran (1 M) in trockenem Tetrahydrofuran (**Abb. 4.32**). Dabei wurde das Reduktionsmittel in der Kälte zu dem in Lösung vorgelegten Ausgangsstoff (**51**) getropft, anschließend weiter in der Kälte und schließlich über Nacht bei Raumtemperatur gerührt.



**Abb. 4.32:** Die Reduktion des Diamids **51** zum Bis-Chlorethylamin **103** erfolgte mit Boran-Tetrahydrofuran. Die Reaktionsbedingungen (1–5) sind in **Tab. 4.5** aufgeführt.

Während die Makrocyclen in der Literatur allesamt sauer aufgearbeitet wurden,<sup>[78,298,338]</sup> konnte das Bis-Chlorethylamin **103** nach einer solchen Aufarbeitung nicht isoliert werden. Bei der Reduktion anderer Substrate wurden die Amin-Boran-Komplexe mit Methanol zersetzt.<sup>[334–336]</sup> Dies führte bei den Versuchen, das Diamin **103** zu isolieren, allerdings ebenfalls nicht zum Erfolg.

Stattdessen konnte das Diamin **103** erhalten werden, wenn die Aufarbeitung basisch erfolgte (s. **Tab. 4.5**). So konnten nach der Reduktion des Diamids **51** mit 5.1 Äquivalenten Boran-Tetrahydrofuran sowie der Zersetzung der Amin-Boran-Komplexe mit verdünnter Natronlauge und Wasserstoffperoxid 41 % des Amins **103** durch Extraktion mit Dichlormethan und säulenchromatographischer Aufreinigung isoliert werden (Nr. 1).

Die Ausbeuten des Bis-Chlorethylamins **103** variierten bei gleichen Ansatzgrößen beträchtlich (**Tab. 4.5**, Nr. 2 und 3). Wurde die Reduktion mit fünf Äquivalenten Boran-Tetrahydrofuran durchgeführt und das Rohprodukt bei 0 °C mit verdünnter Natronlauge aufgearbeitet, konnte nur eine Ausbeute von 17 % erhalten werden (**Tab. 4.5**, Nr. 2). Zusätzlich wurde eine deutlich größere Menge des einfach substituierten Amins **105** (s. **Abb. 4.33**) nachgewiesen.

In einem weiteren Versuch (Nr. 3) betrug die Ausbeute des Diamins **103** 39 %. Dazu wurde das Reaktionsgemisch nach der Zugabe des Borans längere Zeit im Eisbad gerührt, bevor es

**Tab. 4.5:** Bedingungen und Ausbeuten der in **Abb. 4.32** dargestellten Reduktion des Bis-Chloracetamids **51** zum Diamin **103**.

Nr.	<i>n</i> (mmol)		<i>V</i> <sub>tot</sub> (mL)	Bedingungen	Ausbeute (%)
	<b>51</b>	BH <sub>3</sub> · THF			
1	2.35	12.00	37.00	1. 0 °C, Zutropfen, 5 min, 2. 0 °C, 15 min, 3. Raumtemp., 22.5 h	41 <sup>a</sup>
2	2.35	11.75	36.75	1. 0 °C, Zutropfen, 15 min, 2. 0 °C, 30 min, 3. Raumtemp., 17 h	17 <sup>b</sup>
3	2.35	11.75	36.75	1. 0 °C, Zutropfen, 10 min, 2. 0 °C, 4 h, 40 min, 3. Raumtemp., 16.5 h	39 <sup>b</sup>
4	6.70	33.50	83.50	1. –78 °C, Zutropfen, 15 min, 2. –78 °C, 1 h, 3. –78 °C → Raumtemp., 17.5 h	38 <sup>c</sup>
5	6.80	28.00	78.00	1. –78 °C, Zutropfen, 20 min, 2. –78 °C, 3.3 h, 3. –78 °C → 8 °C, 19.5 h 4. Raumtemp., 4 h	45 <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Das Rohprodukt wurde bei 0 °C mit verdünnter Natronlauge und einer geringen Menge Wasserstoffperoxid versetzt.    <sup>b</sup> Das Rohprodukt wurde bei 0 °C mit verdünnter Natronlauge versetzt.

<sup>c</sup> Das Rohprodukt wurde bei 0 °C auf verdünnte Natronlauge gegeben.

über Nacht bei Raumtemperatur gerührt wurde. Neben dem Diamin **103** wurde das einfach substituierte Amin **105** in einer Ausbeute von etwa 23 % erhalten.

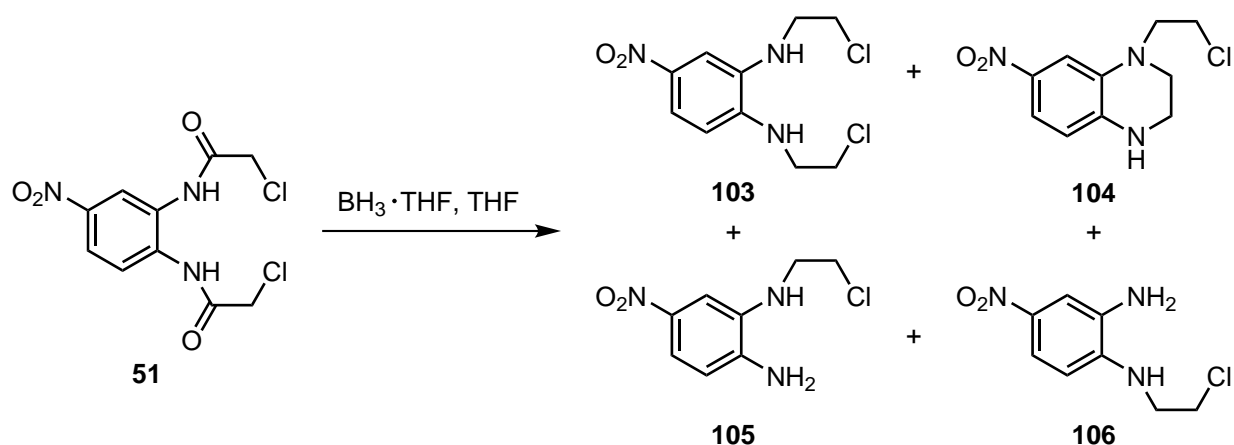
Bei der Umsetzung von 2 g des Amids **51** erfolgte die Zugabe des Reduktionsmittels bei –78 °C (**Tab. 4.5**, Nr. 4–5). Neben dem Bis-Chlorethylamin **103**, welches in einer Ausbeute von 38 % erhalten werden konnte (Nr. 4), wurden drei Nebenprodukte identifiziert (**Abb. 4.33**). Das Produkt einer intramolekularen Cyclisierung unter Bildung eines Sechsrings (**104**) konnte bereits in den vorherigen Reaktionen beobachtet, aber aufgrund zu kleiner Mengen und unzureichender Reinheit nicht identifiziert werden. Ebenfalls wurde das monosubstituierte Amin **105** in einer Ausbeute von fast 27 % erhalten. Darüber hinaus konnte ein weiteres einfach substituiertes Amin (**106**) in einer Ausbeute von 10 % nachgewiesen werden.

Bei einem weiteren Ansatz der gleichen Größenordnung (Nr. 5) mit vier Äquivalenten Boran-Tetrahydrofuran wurde das Reaktionsgemisch langsam aufwärmen lassen. Auf diese

Weise konnten nach der Aufarbeitung 45 % des Bis-Chlorethylamins **103**, 19 % des einfach substituierten Amins **105** sowie wenige Milligramm des Piperazinderivates **104** erhalten.

### Nebenprodukte der Reduktion von *N,N'*-(4-Nitro-1,2-phenylen)bis(2-chloracetamid) (**51**)

Das Auftreten der primären Amine **105** und **106** lässt sich mit dem Mechanismus der Reduktion von (sekundären) Amiden mit Hydriden erklären. Nach der ersten Hydrierung am Carbonylkohlenstoff kann im nächsten Reaktionsschritt entweder die C–O-Bindung oder die C–N-Bindung gespalten werden.<sup>[330]</sup> Im ersten Fall wird ein sekundäres Amin als Produkt erhalten, welches über ein Iminiumsalz gebildet wird. Im anderen Fall wird der beim Bruch der C–N-Bindung entstehende Aldehyd im Anschluss zum Alkohol reduziert. Im Vergleich zu anderen Reduktionen mit Boran-Tetrahydrofuran ist diese Beobachtung besonders, da es üblicherweise zu keinem C–N-Bindungsbruch kommt.<sup>[341,342]</sup>



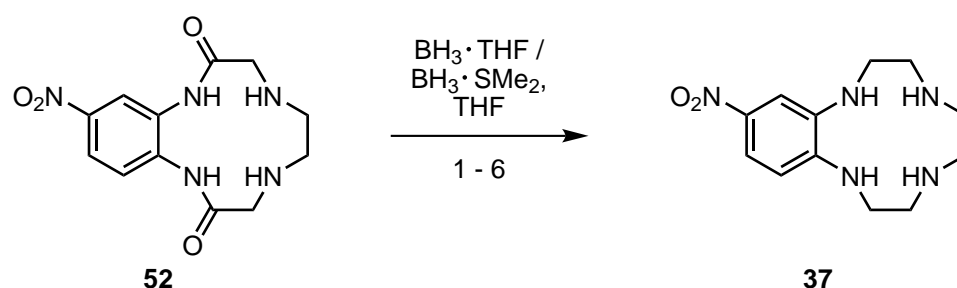
**Abb. 4.33:** Bei der Reduktion von *N,N'*-(4-Nitro-1,2-phenylen)bis(2-chloracetamid) (**51**) mit Boran-Tetrahydrofuran entstehen neben dem Produkt **103** aufgrund unterschiedlicher Reduktionswege (C–O- beziehungsweise C–N-Spaltung) sowie einer intramolekularen Cyclisierung auch die Nebenprodukte **104**, **105** und **106**.

Ein Einfluss der Temperatur auf die Ausbeute ist auszuschließen. Die Umsetzung bei  $-78^\circ\text{C}$  führt zu keiner signifikanten Verbesserung der Ausbeute des Diamins **103** im Vergleich zu Reaktionen, bei denen die Temperatur zunächst  $0^\circ\text{C}$  betrug. Wie lange im Anschluss in der Kälte gerührt wird, hat ebenfalls keinen Einfluss auf die Ausbeute. Bei einer Erhöhung der Reaktionstemperatur über Raumtemperatur ist dagegen anzunehmen, dass ein höherer Anteil des Piperazinderivats **104** gebildet wird. Ein größerer Einfluss auf die isolierte Menge des Produkts **103** scheint durch die Aufarbeitung des Rohprodukts nach der Reaktion gegeben zu sein. Hier sind zu hohe Konzentrationen an Natronlauge sowie zu hohe Temperaturen zu vermeiden, da ansonsten eine vermehrte intramolekulare Cyclisierung des Produkts **103** stattfinden

kann. Möglicherweise könnte eine ungenügende Reinheit des verwendeten Lösungsmittels (Verunreinigung durch Alkohole beziehungsweise zu hoher Wassergehalt) zu unerwünschten Nebenreaktionen geführt haben, diese wurde allerdings im Rahmen dieser Arbeit nicht weiter untersucht, da die Trocknungsmethode keinen Einfluss auf die Nebenproduktbildung hatte.

#### 4.8.2 Reduktion von 12-Nitrobenzocyclen-2,9-dion (**52**) zu 12-Nitrobenzocyclen (**37**)

Die Reduktion von 12-Nitrobenzocyclen-2,9-dion (**52**) erfolgte ebenfalls in trockenem Tetrahydrofuran (**Abb. 4.34**). Aufgrund der – verglichen mit dem Bis-Chloracetamid **51** – höheren Anzahl an Aminogruppen im Cyclenderivat **52** wurde ein größerer Überschuss des Reduktionsmittels eingesetzt. In der Literatur werden in der Synthese von Azamakrocyclen zwischen 10.9 und 45.5 Äquivalente verwendet.<sup>[298,338]</sup> Die Zugabe des Reduktionsmittels erfolgte tropfenweise über mehrere Minuten bei 0 °C. Nach der Zugabe wurde das Reaktionsgemisch in Abhängigkeit von der Ansatzgröße noch bis zu einer Stunde bei 0 °C gerührt.



**Abb. 4.34:** Die Reduktion von 12-Nitrobenzocyclen-2,9-dion (**52**) zu 12-Nitrobenzocyclen (**37**) erfolgte in Tetrahydrofuran (THF) mit Boran-Tetrahydrofuran beziehungsweise Boran-Dimethylsulfid. Die Reaktionsbedingungen der Ansätze (1–6) sind in **Tab. 4.6** aufgeführt.

Die ersten Versuche wurden mit 10 Äquivalenten Boran-Tetrahydrofuran durchgeführt (**Tab. 4.6**, Nr. 1–2). Das Reaktionsgemisch wurde nach der Zugabe noch 15 bis 30 Minuten auf 0 °C gekühlt, bevor es für weitere 19 beziehungsweise 23 Stunden bei Raumtemperatur gerührt wurde. Unabhängig davon, ob das Reaktionsgemisch bei 0 °C vorsichtig mit Methanol aufgearbeitet und anschließend vom Lösungsmittel befreit wurde, oder es auf eiskalte, verdünnte Natronlauge gegeben und mit Dichlormethan extrahiert wurde, konnte nach mehreren Versuchen säulenchromatographischer Aufreinigung jeweils nur eine geringe Menge Produkt erhalten werden, welches laut Massenspektren und NMR-Spektren noch Boranspezies enthielt. In einem weiteren Versuch (**Tab. 4.6**, Nr. 3) wurde der stabilere Boran-Dimethylsulfid-Komplex<sup>[343]</sup> verwendet und die Reaktion für 24 Stunden unter Rückfluss durchgeführt. Die Aufarbeitung mit Methanol bei 0 °C führte wiederum nicht zum Nitrobenzocyclen **37**.

**Tab. 4.6:** Bedingungen und Ausbeuten der in **Abb. 4.34** abgebildeten Reduktion von 12-Nitrobenzocyclen-2,9-dion (**52**) zu 12-Nitrobenzocyclen (**37**).

Nr.	$n$ ( $\mu\text{mol}$ )		Lig.	$V_{\text{tot}}$ (mL)	Bedingungen	Aufarbeitung (vor Extraktion)	Ausbeute (%)
	52	$\text{BH}_3 \cdot \text{Lig}$					
1	145	1500	THF	6.5	1. 0 °C, Zutropfen, 10 min, 2. 0 °C, 30 min, 3. Raumtemp., 19 h	0 °C, 5 mL MeOH	(-) <sup>a</sup>
2	329	3300	THF	23.3	1. 0 °C, Zutropfen, 10 min, 2. 0 °C, 15 min, 3. Raumtemp., 23 h	0 °C, 55 mL NaOH (3.6 %)	(-) <sup>a, b</sup>
3	314	3410	$\text{SMe}_2$	81.7	1. 0 °C, Zutropfen, 2. 0 °C, 15 min, 3. Rückfluss, 24 h	1. 0 °C, 20 mL MeOH, 2. Raumtemp., 30 mL MeOH, 3. Raumtemp., 50 mL MeOH	- <sup>a</sup>
4	874	8880	$\text{SMe}_2$	84.4	1. 0 °C, Zutropfen, 10 min, 2. 0 °C, 1 h, 3. Raumtemp., 15.5 h	1. 24 mL, HCl (halbkonz.), Rückfluss, 1 h, 2. 25 mL NaOH (12.5 %), 1.25 h, 3. 10 mL NaOH (25 %)	40 <sup>a</sup>

Tab. 4.6: (fortgesetzt)

Nr.	$n$ (μmol)	Lig.	$V_{\text{tot}}$	Bedingungen	Aufarbeitung (vor Extraktion)	Ausbeute	
	52	$\text{BH}_3 \cdot \text{Lig}$	(mL)			(%)	
5	1160	1200	$\text{SMe}_2$	86.0	1. 0 °C, Zutropfen, 10 min, 2. 0 °C, 1 h, 3. Raumtemp., 18 h	1. 10 mL MeOH, Raumtemp., 55 min, 2. 20 mL MeOH, 3. 50 mL MeOH, 4. 25 mL $\text{H}_2\text{O}$ , 5. 25 mL HCl (halbkonz.), Rückfluss, 1 h, 6. 12.5 mL $\text{H}_2\text{O}$ , 7. 12.5 mL NaOH (25 %), Raumtemp., 4.75 h, 8. 10 mL NaOH (40 %)	56 <sup>c</sup>
6	979	10000	$\text{SMe}_2$	85.0	1. 0 °C, Zutropfen, 7 min, 2. 0 °C, 1 h, 3. Raumtemp., 16 h	1. Raumtemp., 10 mL MeOH, 1 h, 2. 25 mL MeOH, 2.5 h, 3. 4 mL MeOH, 4. 25 mL $\text{H}_2\text{O}$ , 5. 25 mL HCl (konz.), Rückfluss, 1 h, 6. 25 mL $\text{H}_2\text{O}$ , Raumtemp., 7. 25 mL NaOH, Raumtemp.	31 <sup>d</sup>

<sup>a</sup> Boranspezies über Massenspektren beziehungsweise NMR-Spektren nachgewiesen.<sup>b</sup> Es wurde das Nitrobenzocyclen-Boran **107** in einer Ausbeute von 20 % erhalten.<sup>c</sup> Geringe Mengen Verunreinigung ( $\sim 4$  %) konnten nicht abgetrennt werden.<sup>d</sup> Neben 12-Nitrobenzocyclen (**37**) wurde zwei kettenförmige Polyamin-Alkohole (**109** und **110**) in einer weiteren Fraktion identifiziert.



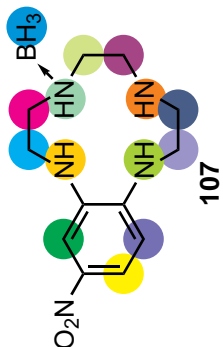
Das Produkt aus dem ersten Ansatz (**Tab. 4.6**, Nr. 1), welches nach Aufarbeitung mit Methanol und mehreren säulenchromatographischen Aufreinigungsschritten erhalten werden konnte, wies im ESI-Spektrum Signale bei  $\frac{m}{z} = 266$  und  $\frac{m}{z} = 278$  auf. Diese lassen sich einfach protoniertem 12-Nitrobenzocyclen (**37**) beziehungsweise einem Boranderivat ( $[\mathbf{37} + \text{BH}_3 - \text{H}_2 + \text{H}]^+$ ) zuordnen. Die gleichen Signale wurden auch nach Aufarbeitung mit verdünnter Natronlauge und mehrfacher säulenchromatographischer Aufreinigung erhalten (Nr. 2). Hierbei konnte eine höhere Reinheit bei einer Ausbeute von 20 % erreicht werden. Darüber hinaus wurde ein weiteres Signal bei  $\frac{m}{z} = 274$  erhalten, was darauf hinweist, dass ein Boran mit drei Aminogruppen unter Dehydrierung zu einem Nitrobenzocyclen-Boran ( $[\mathbf{37} + \text{BH}_3 - 6 \text{H}_2 + \text{H}]^+$ ) reagiert hat.<sup>[344]</sup> Im EI-Spektrum konnte dagegen nur die dehydrierte Form ( $\frac{m}{z} = 273$ ) als möglicher Molekülpeak identifiziert werden.

Anhand der NMR-Spektren lässt sich belegen, dass es sich um zwei unterschiedliche Verbindungen handelt. Das in Nr. 1 erhaltene Produkt zeigt neben anderen leichteren Verunreinigungen auch Signale des in Nr. 2 isolierten Produkts in geringer Intensität.

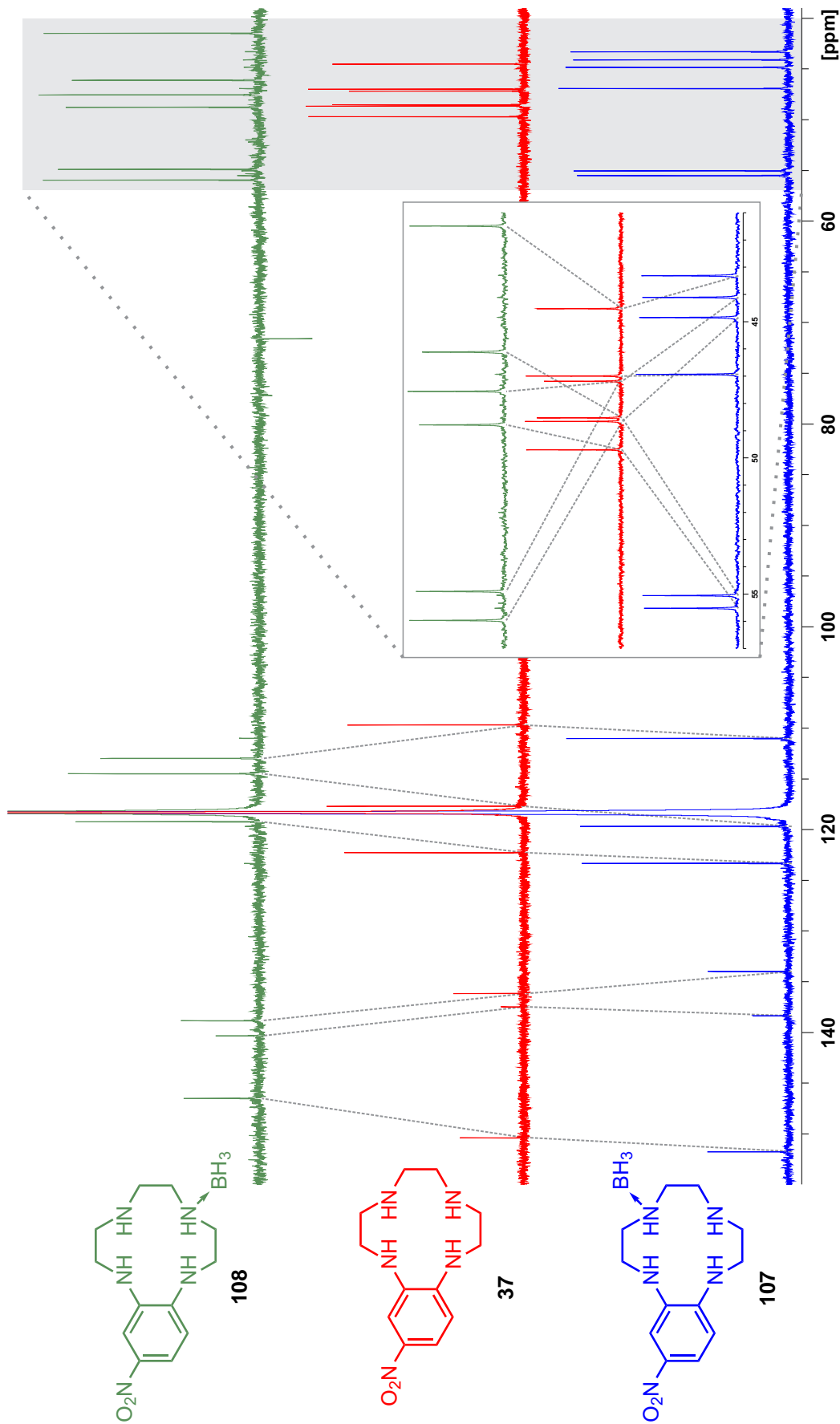
Das Produkt aus Nr. 2 wies im  $^{11}\text{B}$ -NMR-Spektrum ein Quartett bei  $-16.2$  ppm auf. Aufgrund der Lage, Multiplizität und der Kopplungskonstante von  $89.3$  Hz muss es sich bei dem Produkt um ein Amin-Boran mit einer  $\text{R}_2\text{NH}-\text{BH}_3$ -Gruppe handeln.<sup>[345,346]</sup> Dies wird auch aus dem  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum ersichtlich, in dem eine Aminogruppe eine für solche Komplexe typische Verschiebung von  $4.95$  ppm aufweist.<sup>[345,346]</sup> Im Bereich von  $1$ – $2$  ppm liegt zudem ein sehr breites Signal, welches auf die  $\text{BH}_3$ -Protonen zurückzuführen ist.<sup>[345,346]</sup> Unter Zuhilfenahme zweidimensionaler NMR-Spektren (COSY, HSQC, HMBC) konnte das Produkt als das Amin-Boran **107** identifiziert werden (**Abb. 4.35**).

Beim Produkt aus Eintrag Nr. 3 zeigen die  $^1\text{H}$ -NMR- und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren ebenfalls eine erfolgreiche Reduktion der Amide. Es konnten allerdings noch drei verschiedene Signale unterschiedlicher Multiplizität im  $^{11}\text{B}$ -NMR-Spektrum beobachtet werden. Eine Aufklärung der Struktur anhand der  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren war aufgrund der stark überlagernden Multipletts im aliphatischen Bereich nicht möglich.

Während die Zugabe von Methanol in anderen Fällen, in denen Amide in Anwesenheit von Nitrogruppen reduziert werden, ausreicht,<sup>[334–336]</sup> bedeutet die Isolierung des Amin-Borans **107**, dass die Aufspaltung der Boranspezies bei der Synthese des Nitrobenzocyclens **37** unter harscheren Bedingungen durchgeführt werden muss. Bei der Reduktion des Bis-Chloracetamids **51** war eine erfolgreiche Isolierung desamins **103** nach einer Aufarbeitung mit verdünnter Natronlauge möglich (**Abschnitt 4.8.1**). Diese Methode erwies sich für die Isolierung des Nitrobenzocyclens (**37**) jedoch als nicht erfolgreich (**Tab. 4.6**, Nr. 2). Aus diesem Grund wurde im Folgenden (**Tab. 4.6**, Nr. 4–6) auf eine saure Aufarbeitung zurückgegriffen, wie sie auch bei anderen Cyclenderivaten in der Literatur verwendet wurde.<sup>[78,298,338]</sup> Dies ermöglichte schließlich die Isolierung von 12-Nitrobenzocyclen (**37**).



**Abb. 4.35:**  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum (300.1 K,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ) des Nitrobenzocyclo-Borans **107**. Die Zuordnung der Signale zu den Protonen ist durch die farbigen Kreise beziehungsweise Halbkreise gekennzeichnet. Im oberen Bereich sind ausgewählte Bereiche des Spektrums vergrößert dargestellt.



**Abb. 4.36:** Verschiebung der  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren ( $300.0 \pm 0.4 \text{ K}$ ,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ) von 12-Nitrobenzocyclen (**37**) im Vergleich zu denen der Aminborane **107** und **108**. Die Verschiebung relativ zum Nitrobenzocyclen **37** ist durch ..... gekennzeichnet. Im Kasten ist eine Vergrößerung des grau hinterlegten Bereichs gezeigt.

So konnte durch saure Aufarbeitung eines Ansatzes aus Nitrobenzocyclen-Dion **52** und zehn Äquivalenten Boran-Dimethylsulfid das cyclische Tetraamin **37** in einer Ausbeute von 40 % erhalten werden (**Tab. 4.6**, Nr. 4). Nach einstündiger Hydrolyse mit halbkonzentrierter Salzsäure erfolgte eine Extraktion aus der anschließend stark alkalisierten wässrigen Phase sowie eine säulenchromatographische Aufreinigung. Obwohl in den NMR-Spektren kein Hinweis auf eine Borspezies erhalten werden konnte, wurden massenspektrometrisch noch sehr geringe Anteile Boranspezies im Produkt detektiert.

In einem etwas größeren Ansatz konnte eine Ausbeute von etwa 56 % erreicht werden (**Tab. 4.6**, Nr. 5). Allerdings enthielt das Produkt noch etwa 4 % eines Nebenprodukts, welches nicht identifiziert werden konnte. Hierbei wurde das Edukt **52** mit zehn Äquivalenten Boran-Dimethylsulfid gerührt. Vor der sauren Aufarbeitung sollte durch die Zugabe von Methanol eine schonendere Zersetzung der Boranspezies erreicht werden. Vor der Zugabe von jeweils 25 mL Wasser und Salzsäure wurde das Methanol im Vakuum entfernt.

Vollständig isoliert konnte 12-Nitrobenzocyclen (**37**) in einer Ausbeute von 31 % erhalten werden (**Tab. 4.6**, Nr. 6). Durch die Verwendung von jeweils 25 mL Wasser und konzentrierter Salzsäure wurde der zweite Aufarbeitungsschritt nach dem Entfernen des Methanols unter saureren Bedingungen durchgeführt.

Die säulenchromatographische Aufreinigung lieferte schließlich das Nitrobenzocyclen **37**. Eine Fraktion mit kleinerem  $R_f$ -Wert konnte ebenfalls isoliert werden. In den NMR-Spektren konnten zwei Signalsätze unterschieden werden. Anhand der Integrale der aromatischen Protonen wurde ein Verhältnis von 1:1 für diese Signalsätze bestimmt. Mithilfe von Massenspektren (ESI, MALDI) konnte die Masse des protonierten Produkts ( $[M + H^+]$ ) auf  $\frac{m}{z} = 284$  bestimmt werden. Im MALDI-Spektrum konnten bis zu vier weitere Signale im Abstand von jeweils 40 u identifiziert werden, welche in Anwesenheit der sauren Matrix (Cl-CCA) durch Reaktion mit dem als Lösungsmittel verwendeten Aceton unter Wasserabspaltung entstehen. Bei den Substanzen handelt es sich um die beiden Polyamin-Alkohole **109** und **110** (**Abb. 4.37**), welche bei der Reduktion durch die C–O- und C–N-Spaltung an jeweils einem Amid entstanden sind.

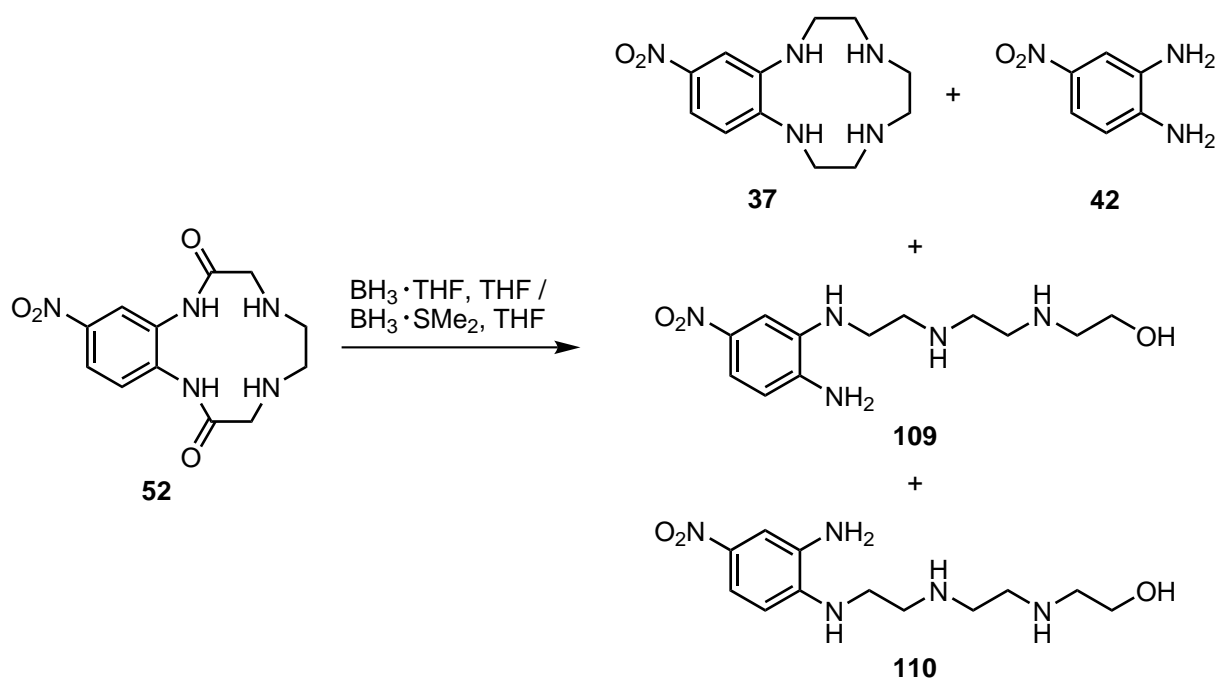
Anhand der im Vergleich zum  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum eindeutigen und deutlich stärkeren Verschiebung im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum können die  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren von 12-Nitrobenzocyclen (**37**) und dem Amin-Boran **107** verwendet werden, um das in Ansatz Nr. 1 erhaltene Produkt als das Amin-Boran **108** zu identifizieren (**Abb. 4.36**). Hierbei sind die Unterschiede in den Verschiebungen der Kohlenstoffatome der Ethylengruppen am aussagekräftigsten. In den Amin-Boranen **107** und **108** sind je zwei Signale im Vergleich zum Nitrobenzocyclen **37** deutlich tieffeldverschoben. Unter der Annahme, dass sich die relative Lage der aromatischen Signale zueinander nicht verändert, sind die Verschiebungen der aromatischen Kohlenstoffatome im Vergleich dazu deutlich geringer und kleiner als sie zu erwarten wä-

ren, wenn das Boran von den direkt am Aromaten gebundenen Aminogruppen koordiniert würde.<sup>[347]</sup> Somit muss das Boran an *N*-4 koordiniert sein. Die Zuordnung der Signale erfolgte für 12-Nitrobenzocyclen (**37**) sowie das Amin-Boran **107** über die HSQC- und HMBC-Spektren. Für das *N*-4-Amin-Boran **108** war dies aufgrund unvollständiger Abtrennung des *N*-7-Derivats **107** nicht möglich und erfolgte über die relative Verschiebung im Vergleich zum Nitrobenzocyclen **37**.

### 4.8.3 Fazit zur Reduktion von 12-Nitrobenzocyclen-2,9-dion (**52**) zu 12-Nitrobenzocyclen (**37**)

Die Reduktion des Nitrobenzocyclen-Dions **52** zum Nitrobenzocyclen **37** verläuft in zufriedenstellenden Ausbeuten, wenn das Rohprodukt sauer aufgearbeitet wird **Tab. 4.6**, Nr. 4–6. Dieses Ergebnis steht im Widerspruch zur Synthese des Bis-Chlorethylamins **103**, welches im Rahmen dieser Arbeit nach basischer Aufarbeitung isoliert werden konnte (vgl. **Abschnitt 4.8.1**), aber im Einklang mit in der Literatur veröffentlichten Reduktionen von Azamakrocyclen.<sup>[78,298,338]</sup> Durch säulenchromatographische Aufreinigung mit Dichlormethan:Methanol:Ammoniak = 80:8:1 lässt sich das Produkt isolieren. In einigen Fällen konnte das Produkt allerdings nicht in der gewünschten Reinheit erhalten werden (**Tab. 4.6**, Nr. 4–5). Einerseits ließ sich das Boran nur schwer entfernen (**Abb. 4.35** und **4.36**), andererseits führen die unterschiedlichen Reaktionswege der Reduktion dazu, dass die Ausbeute variiert und unterschiedliche Nebenprodukte gebildet werden (**Abb. 4.37**). So konnte neben Nitrobenzocyclen (**37**) und den unter einmaliger C–N-Spaltung entstandenen kettenförmigen Aminen **109** und **110** in einem weiteren Ansatz lediglich die ursprüngliche Ausgangsverbindung dieser Syntheseroute, 4-Nitro-1,2-phenylendiamin (**42**), erhalten werden.

Im Vergleich zur direkten Reduktion von 12-Nitrobenzocyclen-2,9-dion (**52**) bietet die weitere Synthese mit dem Nitrobenzocyclen **37** einige Vorteile, da die Amide bereits zu Aminen reduziert sind. Dies führt zu einer besseren Löslichkeit, da keine Carbonylgruppen mehr zur Ausbildung von intermolekularen Wasserstoffbrückenbindungen<sup>[255]</sup> zur Verfügung stehen. Darüber hinaus ergeben sich deutlich mehr Möglichkeiten zur anschließenden Reduktion der Nitrogruppen (s. **Abschnitt 5.1**), da die Hydrolyse und Reduktion von Amiden keine Konkurrenzreaktionen mehr darstellen. Tatsächlich konnte aber bei den Versuchen, das Azobenzol **33** aus dem Nitrobenzocyclen (**37**) herzustellen, kein Produkt erhalten werden (**Abschnitt 5.2**), sodass eine vorherige Schützung nötig ist (s. **Abschnitt 4.13**).

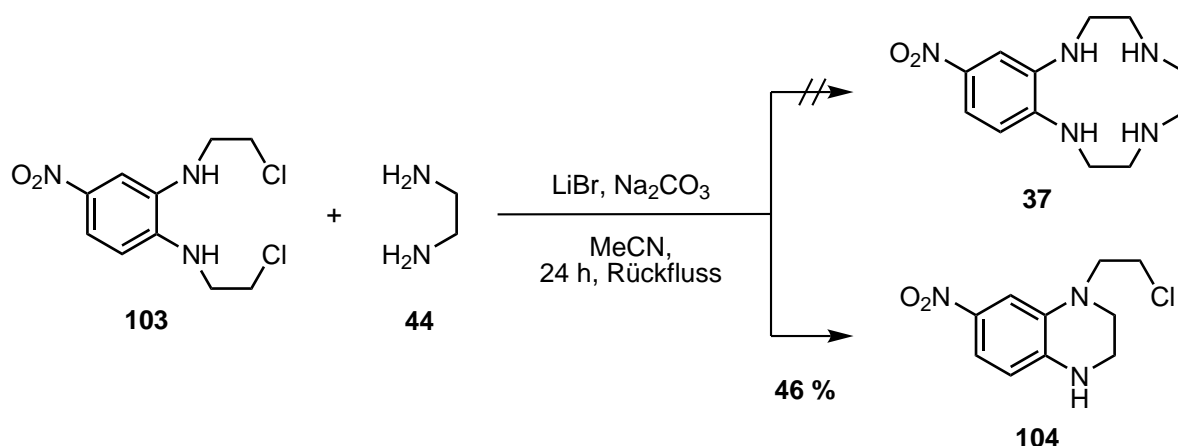


**Abb. 4.37:** Neben dem Produkt **37** konnten nach der Reduktion des Nitrobenzocyclen-Dions **52** mit Boran-Tetrahydrofuran beziehungsweise Boran-Dimethylsulfid und saurer Aufarbeitung die Nebenprodukte **42**, **109** und **110** isoliert werden.

## 4.9 Cyclisierungsversuche mit *N,N'*-(4-Nitro-1,2-phenylen)bis(2-chlorethylamin) (**103**)

Anstelle des Bis-Chloracetamids **51** sollte sich auch das Bis-Chlorethylamin **103** zum Nitrobenzocyclen (**37**) umsetzen lassen. Allerdings ist davon auszugehen, dass bei der Umsetzung mit Ethylendiamin (**44**) die intramolekulare Sechsringbildung und somit das substituierte Benzopiperazin **104** bevorzugt wird, welches bereits bei der Reduktion des Bis-Chloracetamids **51** nachgewiesen werden konnte (s. **Abschnitt 4.8.1**). Interessant ist jedoch die Frage ob durch den Einsatz von Lithiumionen als Templat für den Zwölfring die Ausbeute in Richtung des Benzocyclens **37** verschoben werden kann.

Dazu wurde die Umsetzung des Bis-Chlorethylamins **103** mit Ethylendiamin (**44**) in Acetonitril mit Natriumcarbonat und Lithiumbromid durchgeführt (**Abb. 4.38**). Nach 24 Stunden unter Rückfluss wurde das Benzopiperazin **104** in einer Ausbeute von 46 % sowie nicht umgesetztes Bis-Chlorethylamin **103** erhalten. Andere Produkte entstanden lediglich in so geringen Mengen, dass keine genaue Analyse möglich war. Bei 60 °C konnte dagegen nach fünf Stunden nur die Bildung geringer Mengen des Benzopiperazins **104** und sonst keine weitere Umsetzung beobachtet werden.



**Abb. 4.38:** Bei den Versuchen der Umsetzung des Bis-Chlorethylamins **103** mit Ethylendiamin (**44**) unter Verwendung von Lithiumionen als Templat konnte das Nitrobenzocyclen **37** nicht erhalten werden. Stattdessen wurde bei höheren Temperaturen die Bildung des Benzopiperazin-Derivats **104** beobachtet.

Im Vergleich zu der Umsetzung des Bis-Chloracetamids **51** (**Abschnitt 4.6.3**) fallen einige Unterschiede auf. Während in beiden Fällen die Bildung eines Sechsrings gegenüber der Bildung zwölfgliedrigen Rings bevorzugt ist, entsteht bei der Umsetzung der reduzierten Spezies **103** bevorzugt das chlorethylsubstituierte Nitrobenzopiperazin **104**, während bei der Reaktion des Bis-Chloracetamids **51** mit Ethylendiamin (**44**) nur die unsubstituierten Nitrobenzolactame **93** und **94** nachgewiesen werden konnten (vgl. **Abb. 4.25** und **4.26**). Diese Abspaltung der Seitenketten wird durch die vorherige Reduktion der Carbonylgruppen verhindert. Zudem ist die Reaktivität der Chlorethylgruppen des Bis-Chlorethylamins **103** viel geringer als die der Chloracetylgruppen.<sup>[328]</sup> Dies führt dazu, dass beim Diamin **103** die thermodynamisch günstige intramolekulare Sechsringbildung fast ausschließlich abläuft. Allerdings scheint eine hohe Aktivierungsenergie aufgebracht werden zu müssen, da die Reaktion bei 60 °C nur in geringem Umfang abläuft und selbst in siedendem Acetonitril eine große Menge der Ausgangsverbindung **103** zurückgewonnen werden konnte.

Damit eine Reaktion zwischen Bis-Chlorethylamin **103** und Ethylendiamin (**44**) stattfindet, müsste möglicherweise in einem anderen Lösungsmittel unter noch höheren Temperaturen gearbeitet werden. Durch den Austausch des Chlorids in den Seitenketten gegen eine bessere Abgangsgruppe ließe sich die Geschwindigkeit der Reaktion mit Ethylendiamin (**44**) möglicherweise erhöhen. Dies könnte zum Beispiel über eine FINKELSTEIN-Reaktion erfolgen, durch die das Chlorid gegen Iodid ausgetauscht wird (s. **Abschnitt 4.9.2**). Gleichzeitig würde allerdings in beiden Fällen die Bildung des Nebenprodukts **104** ebenfalls schneller ablaufen. Die intramolekulare Cyclisierung ließe sich jedoch verhindern, wenn die beiden Aminogruppen des Bis-Chlorethylamins **103** geschützt wären.

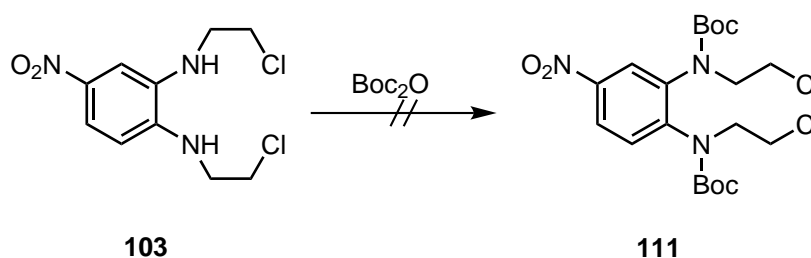


### 4.9.1 Schützung von

#### *N,N'*-(4-Nitro-1,2-phenylen)bis(2-chlorethylamin) (**103**)

Eine Boc-Schützung beider Aminogruppen des Diamins **103** könnte bereits die Bildung eines Sechsrings bei der Umsetzung mit Ethylendiamin (**44**) verhindern. Ein Vorteil der Boc-Schutzgruppe, zum Beispiel gegenüber der Tosylschutzgruppe ist, dass sie bereits bei Raumtemperatur abgespalten werden kann.<sup>[144,279]</sup>

Um bei der Schützung die intramolekulare Sechsringbildung des Amins **103** weitestgehend zu vermeiden, sollte die Umsetzung mit Di-*tert*-butyldicarbonat zunächst bei Raumtemperatur erfolgen. Dafür wurde das Bis-Chlorethylamin **103** in trockenem Tetrahydrofuran mit 2.3 Äquivalenten Di-*tert*-butyldicarbonat gerührt. Nach 20 Stunden konnte jedoch lediglich die Ausgangsverbindung **103** zurückerhalten werden. Auch nach 19 Stunden unter Rückfluss in Acetonitril konnte kein geschütztes Produkt erhalten werden. Die Verwendung von Methylimidazol beziehungsweise 4-(Dimethylamino)pyridin (DMAP) als Acylierungskatalysatoren<sup>[348]</sup> führte ebenso wenig zum zweifach Boc-geschützten Produkt **111**. In allen drei Fällen war die Reaktivität der Aminogruppen so gering, dass sich das Diamin **103** nicht umsetzen ließ (**Abb. 4.39**).



**Abb. 4.39:** Eine Schützung beider Aminogruppen des Bis-Chlorethylamins **103** mit Di-*tert*-butyldicarbonat war unter keiner der untersuchten Reaktionsbedingungen erfolgreich.

### 4.9.2 FINKELSTEIN-Reaktion an

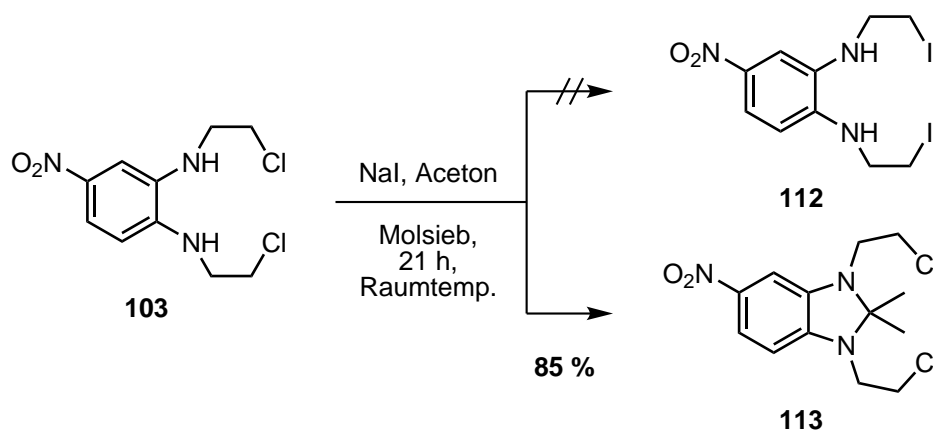
#### *N,N'*-(4-Nitro-1,2-phenylen)bis(2-chlorethylamin) (**103**)

Da sich das Bis-Chlorethylamin **103** nicht mit Di-*tert*-butyldicarbonat schützen ließ und auch die Bildung des Piperazinderivats **104** selbst unter Einfluss von Basen sehr gering war, wurde versucht, eine FINKELSTEIN-Reaktion ohne vorherige Schützung durchzuführen.

Die Umsetzung des Amins **103** wurde in Anlehnung an die Reaktion des Bis-Chloracetamids **51** (vgl. **Abschnitt 4.6.6**) mit zwanzig Äquivalenten Natriumiodid über Molekularsieb und unter Stickstoffatmosphäre sowie Lichtausschluss bei Raumtemperatur in Aceton durchgeführt. Nach 21 Stunden wurde das Rohprodukt durch Filtration über Kieselgel vom Salz getrennt und säulenchromatographisch mit Dichlormethan aufgereinigt. Das so erhaltene



Produkt enthielt im Massenspektrum keinen Peak für das Diiodethylamin **112**. Im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) war neben einer Hochfeldverschiebung der  $\text{CH}_2$ -Gruppen auch eine Hochfeldverschiebung der aromatischen Signale um 0.2 ppm bis 0.7 ppm im Vergleich zum Bis-Chlorethylamin **103** zu beobachten. Besonders auffällig war ein weiteres Singulett für sechs Protonen bei 1.47 ppm. Darüber hinaus fehlten im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum in  $\text{DMSO-d}_6$  die Signale für die Aminogruppen. Aus der Kombination von  $^1\text{H}$ -NMR- und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren (HSQC, HMBC) konnte schließlich die Bildung des Amins **113** aus den *ortho*-Aminogruppen und Aceton als Grund für die Beobachtungen ausgemacht werden (**Abb. 4.40**). Dies wird durch das MALDI-Spektrum mit Signalen bei  $\frac{m}{z} = 316$  ( $[\text{M} - \text{H}]^+$ ) und  $\frac{m}{z} = 304$  ( $[\text{M} - \text{CH}_3 + 2\text{H}]^+$ ) bestätigt. Zusätzlich traten Peaks bei  $\frac{m}{z} = 409$  und  $\frac{m}{z} = 394$  auf, die für einen einfachen Austausch von Chlor gegen Iod im Amin **113** sprechen. Aus den NMR-Spektren ließ sich anhand der Integrale berechnen, dass etwa 10 % als gemischt halogeniertes Produkt vorlagen. Somit konnte die Ausbeute des Dichloramins **113** auf etwa 85 % bestimmt werden, während die Amination nahezu quantitativ ablief.



**Abb. 4.40:** Bei der FINKELSTEIN-Reaktion des Bis-Chlorethylamins **103** mit Natriumiodid in Aceton entstand anstelle des Bis-Iodoethylamins **112** das Acetonamin **113** in einer Ausbeute von 85 %.

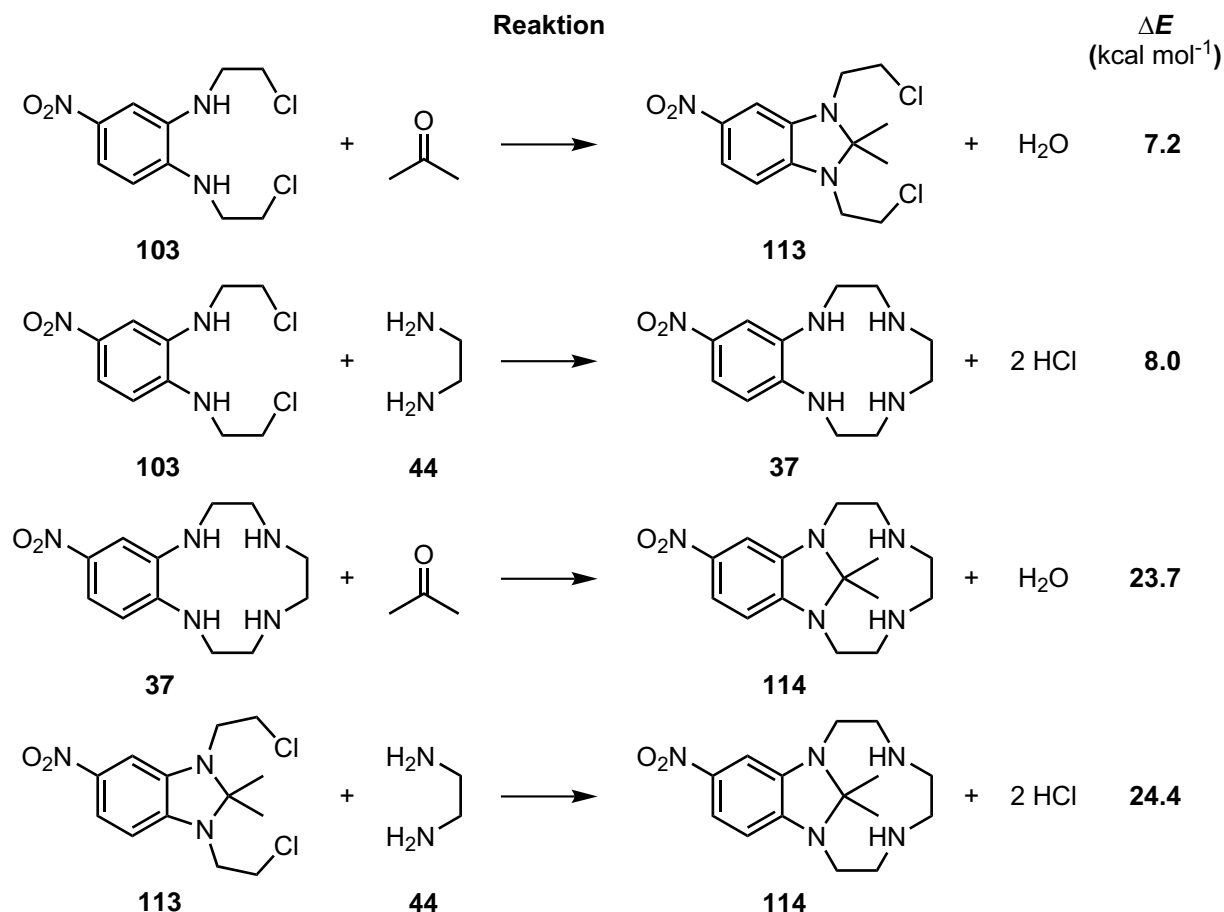
### Betrachtungen zur Cyclisierung des aminationgeschützten Bis-Chlorethylamins **113**

Die Ergebnisse der Amination legen nahe, dass sich Aceton als Schutzgruppe für weitere Umsetzungen eignet (s. **Abschnitt 5.3.3**). Im Prinzip wäre auch denkbar, diese Schutzgruppe für eine Cyclisierung über die Chlorethylgruppen zu verwenden. Dabei muss jedoch beachtet werden, dass die Methylgruppen bereits einen starken sterischen Einfluss auf den Ringschluss haben können. Aus diesem Grund wurden von RÖHRICHT Rechnungen (B3LYP/def2TZVP//PBE/SVP) durchgeführt, die diesen Einfluss beziffern sollten (s. **Anhang C**).<sup>[349]</sup> Dazu wurden die absoluten Energien aller Ausgangsstoffe und Produkte für die folgenden Reaktionen berechnet:

- Die Bildung des Amins **113** aus dem Bis-Chlorethylamin **103** mit Aceton

- Die Cyclisierung des Bis-Chlorethylamins **103** mit Ethylendiamin (**44**)
- Die Bildung des Amins **114** aus 12-Nitrobenzocyclen (**37**) und Aceton
- Die Cyclisierung des Chlorethyl-Amins **113** mit Ethylendiamin (**44**)

Für die ausgeglichenen Reaktionsgleichungen wurden die Energien der Produkte berechnet und auf die jeweilige Ausgangsverbindung referenziert (s. **Abb. 4.41**).



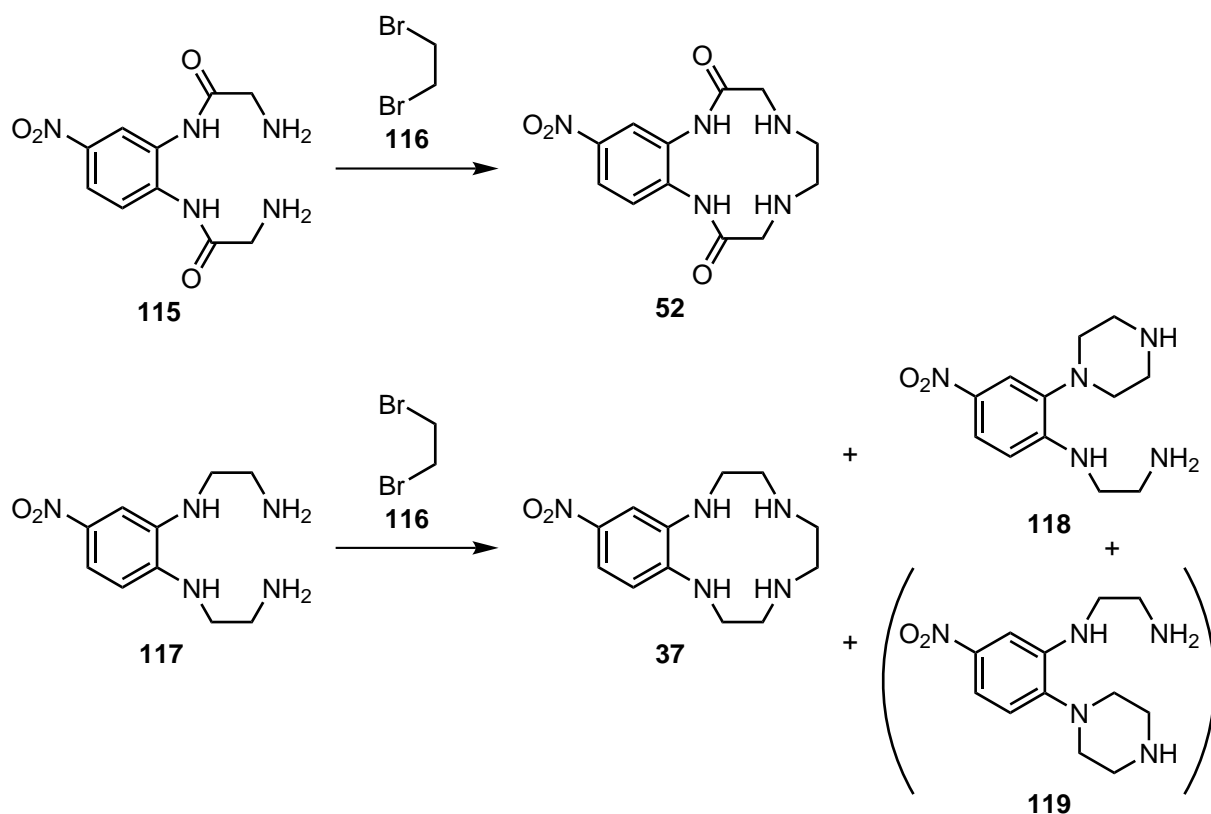
**Abb. 4.41:** Berechnete Energien (B3LYP/def2TZVP//PBE/SVP) für Aminabildungen beziehungsweise Cyclisierungsreaktionen relativ zum Bis-Chlorethylamin **103**.

Es zeigt sich, dass die für die Cyclisierung des Amins **113** benötigte Energie mit 24.4 kcal mol<sup>-1</sup> sehr hoch ist. Die Differenz zur Synthese des ungeschützten Nitrobenzocyclens **37** beträgt 16.4 kcal mol<sup>-1</sup>. Damit ist es unwahrscheinlich, dass sich das Amino **113** zum geschützten Nitrobenzocyclen **114** umsetzen lässt.

Das Amino **113** wurde, unabhängig von der Möglichkeit der Cyclisierung, als Ausgangsverbindung für die Reduktion zum entsprechenden Azobenzol **163** eingesetzt (s. **Abschnitt 5.4**). Dabei konnte gezeigt werden, dass die Reduktion des geschützten Diamins **113**, im Gegensatz zu Versuchen mit 4-Nitro-1,2-phenylendiamin (**42**) oder Nitrobenzocyclen (**37**), erfolgreich ist (**Kapitel 5**).

## 4.10 Synthese von $N^1,N^{1'}\text{-(4-Nitro-1,2-phenylen)bis(ethan-1,2-diamin)}$ (117)

Die Probleme der Sechsringbildung bei den Versuchen der Synthese von 12-Nitrobenzocyclen **37** aus dem Bis-Chlorethylamin **103** (**Abschnitt 4.9**) und des Nitrobenzocyclen-Dions **52** aus dem Bis-Chloracetamid **51** (**Abschnitt 4.6.3**) lassen sich umgehen, wenn die endständige Position der Seitenketten nicht chlor- sondern aminosubstituiert ist (**Abb. 4.1**, Strategie **D**). Dadurch eröffnet sich die Möglichkeit, die Cyclenderivate **37** und **52** durch die Umsetzung mit einem Ethylendihalogenid beziehungsweise -tosylat herzustellen. Die Umsetzung des Glycin-Derivats **115** würde zum Nitrobenzocyclen-Dion **52** führen, welches anschließend reduziert werden kann (vgl. **Abschnitt 4.8.2**). Die Benzocyclen-Synthese über das Tetraamin **117** bietet den Vorteil, dass auf der Stufe des Cyclisierungsprodukts **37** keine Reduktion mehr nötig wäre. Allerdings ist auch hier eine Piperazinbildung – insbesondere an der Aminogruppe in *meta*-Position zur Nitrogruppe – möglich (s. **Abb. 4.42**).



**Abb. 4.42:** Mögliche Cyclisierungen ausgehend von aminosubstituierten Vorstufen (**115** und **117**) sowie denkbare Nebenprodukte (**118** und **119**).

Eine problemlose Synthese des Tetraamins **117** durch die Substitution von 4-Nitro-1,2-phenyldiamin (**42**) mit Bausteinen basierend auf Ethylamin-Derivaten ist nicht zu erwarten.

Im einfachsten Fall, der Umsetzung mit 2-Bromethylamin, kann das aliphatische Amin aufgrund der höheren Nukleophilie bevorzugt reagieren, was zu der Bildung von Oligomeren und Polymeren führt. Dieses Problem ließe sich mit einer geeigneten Schutzgruppe für das aliphatische Amin umgehen. Eine erfolgreiche Zweifachsubstitution ist aber auch dann aufgrund der durch mesomere Effekte stark herabgesetzten Nukleophilie der Aminogruppe in *para*-Position zur Nitrogruppe nicht zu erwarten. In **Abschnitt 4.3.4** wurde zudem bereits beschrieben, dass mittels MITSUNOBU-Reaktion keine zweifach substituierten Produkte mit Aminoalkoholen erhalten werden konnten.

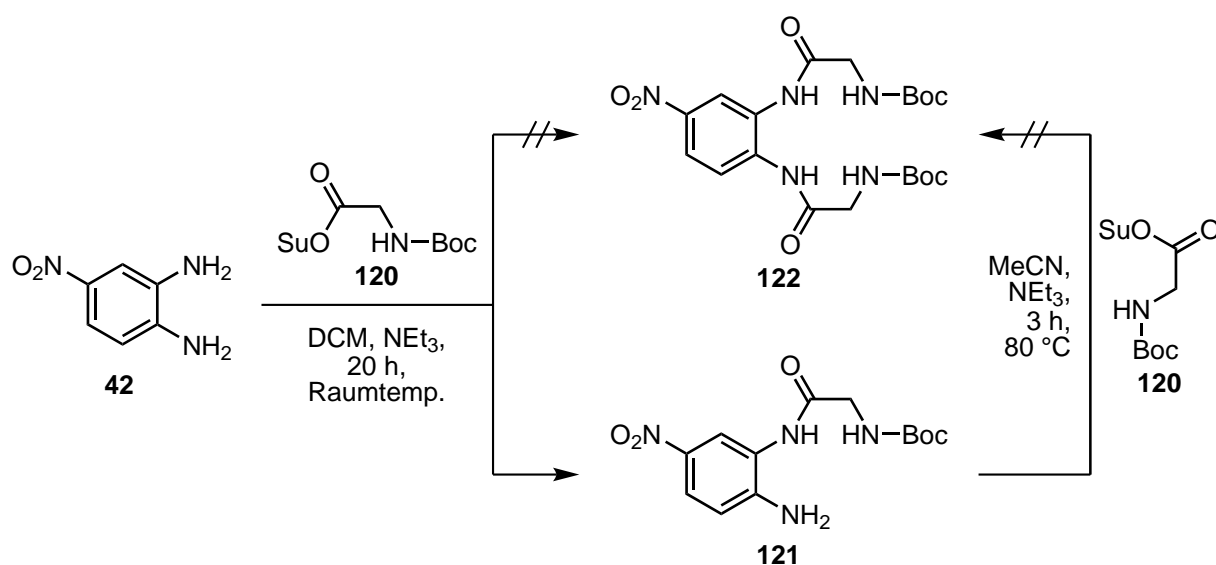
#### 4.10.1 Synthese von *N,N'*-(4-Nitro-1,2-phenylen)bis(2-[*tert*-butyloxy-carbonyl]aminoacetamid) (**122**)

Für eine Zweifachsubstitution ist es somit erforderlich, dass die Reagenzien eine hohe Elektrophilie aufweisen, um mit beiden Aminogruppen des Nitrophenylendiamins **42** reagieren zu können. Dafür kommen zum Beispiel Aktivester oder Carbonsäurechloride infrage. Auch in diesen Fällen muss die Aminogruppe der Carbonylkomponenten geschützt sein. Ein geeigneter Baustein ist demnach Boc-geschütztes Glycin (**123**). Dieses ist bereits als *N*-Hydroxysuccinimid (NHS)-Aktivester **120** kommerziell erhältlich.

##### Versuche über Aktivester

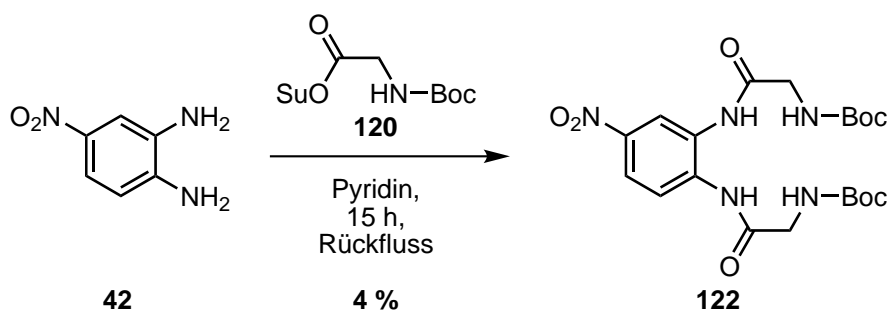
Die zuvor untersuchte Umsetzung von 4-Nitro-1,2-phenylendiamin (**42**) mit einer aktivierten Dicarbonsäure war problematisch (**Abschnitt 4.2**), sodass auch hier erwartet werden kann, dass die Zweitsubstitution nicht sehr einfach abläuft. Allerdings könnten die strukturellen Unterschiede den Reaktionsverlauf beeinflussen, weshalb eine Untersuchung der Reaktion zwischen dem Diamin **42** und den NHS-Ester **120** sinnvoll ist.

Die Umsetzung nach einer von PURANDARE *et al.*<sup>[350]</sup> veröffentlichten Vorschrift für die Reaktion eines Amins mit dem NHS-Ester von *N*-Boc-Alanin bei Raumtemperatur mit Triethylamin in trockenem Dichlormethan führte lediglich zum einfach substituierten Produkt **121**. Auch der Versuch, die zweite Seitenkette in Acetonitril mit Triethylamin bei 80 °C einzuführen, blieb erfolglos, sodass lediglich das Monoamid **121** zurückgewonnen werden konnte (**Abb. 4.43**).



**Abb. 4.43:** Die Umsetzung von 4-Nitro-1,2-phenyldiamin (**42**) mit dem Aktivester **120** bei Raumtemperatur mit Triethylamin in Dichlormethan (DCM) führte lediglich zum einfach substituierten Produkt **121**. Die weitere Umsetzung in Acetonitril bei 80 °C blieb ebenfalls erfolglos.

Mit dem Versuch, die Umsetzung mit 2.3 Äquivalenten des Aktivesters **120** in siedendem Pyridin zum Erfolg zu bringen, wurden die Reaktionsbedingungen noch einmal drastisch verschärft (**Abb. 4.44**). Tatsächlich konnte das Produkt **122** nach 15 Stunden und mehreren Chromatographieschritten NMR-spektroskopisch charakterisiert werden. Allerdings betrug die Ausbeute nur etwa 4 %. Aus diesem Grund wurden keine weiteren Versuche unternommen, das zweifach substituierte Amin **122** über den Aktivester **120** herzustellen.



**Abb. 4.44:** Die Umsetzung des Diamins **42** mit dem Boc-Glycin-*N*-Hydroxysuccinimidester **120** in siedendem Pyridin lieferte das Diamin **122** in geringer Ausbeute und Reinheit.

### Versuche über das Säurechlorid **124**

Aufgrund der zu geringen Nukleophilie der *para*-Aminogruppe des Nitrophenyldiamins **42** muss die Elektrophilie der Carbonylgruppe des Boc-Glycins **123** erhöht werden, um eine höhere Ausbeute des Diamids **122** zu erreichen. Anstelle von weiteren Aktivestern und

Kupplungsreagenzien<sup>[259,260,262,351]</sup> wurde dabei die Verwendung eines Säurechlorids als erfolgversprechendste Alternative identifiziert, da sich die Verwendung von Säurechloriden bereits bei der Synthese des Bis-Chloracetamids **51** als effektiv erwies (s. **Abschnitt 4.6.2**). In diesem Fall muss das Säurechlorid **124** jedoch zunächst aus Boc-Glycin (**123**) hergestellt werden. Dies kann beispielsweise über Oxalylchlorid beziehungsweise Thionylchlorid erfolgen.<sup>[352–355]</sup>

Mit Oxalylchlorid entstehen neben dem Säurechlorid **124** auch CO<sub>2</sub>, CO und HCl. Problematisch ist dabei die Bildung von HCl, welches in der Lage ist, die Boc-Schutzgruppe abzuspalten.<sup>[279]</sup> Dies kann zu unerwünschten Nebenprodukten führen. Um die Entschützung zu verhindern, ist die Zugabe einer Base zwingend erforderlich.

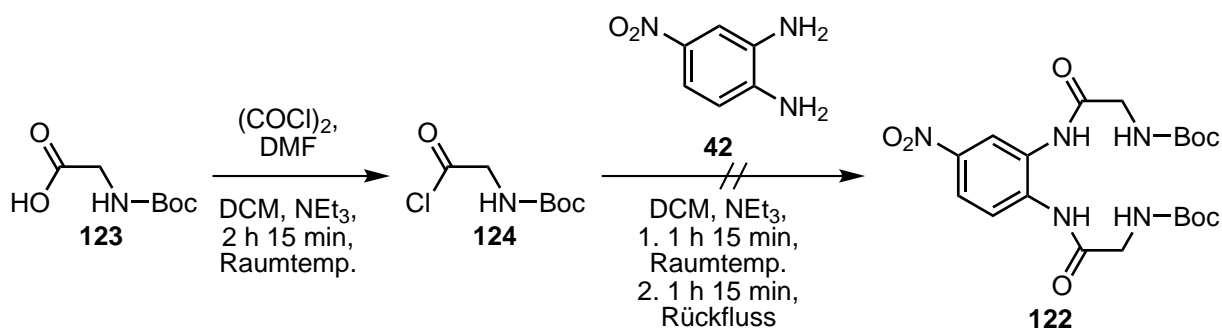
Versuche, das Säurechlorid **124** herzustellen, wurden zunächst in trockenem Dichlormethan mit einer Base und katalytischen Mengen *N,N*-Dimethylformamid unter Stickstoffatmosphäre durchgeführt. Die Zugabe des Oxalylchlorids und von 2–3 Tropfen *N,N*-Dimethylformamid erfolgte bei 0 °C. Einige Minuten nach der Zugabe wurde das Eisbad entfernt. Anschließend sollte das Säurechlorid **124** zu Testzwecken *in situ* mit Phenylendiamin (**63**) umgesetzt werden, da hier die Nukleophilie der Aminogruppen größer ist und im Vergleich zu 4-Nitro-1,2-phenylendiamin (**42**) weniger Nebenprodukte entstehen können.

Bei der Verwendung von Kaliumcarbonat als Base konnte massenspektrometrisch kein Diamid im Rohprodukt nachgewiesen werden. Mit Triethylamin war die Anzahl an Produkten so groß, dass keine Aufarbeitung durchgeführt wurde.

Ebenso konnte kein Produkt isoliert werden, wenn die Temperatur bei der *in situ*-Umsetzung mit dem Nitrophenylendiamin **42** im Anschluss bis zum Rückfluss erhöht wurde. Laut Dünnschichtchromatographie wurde hauptsächlich das Diamin **42** zurückerhalten. Diese Ergebnisse lassen zwei mögliche Schlussfolgerungen zu:

1. Die Bildung des Säurechlorids **124** verläuft nicht vollständig.
2. Es kommt zu einer Zersetzung des Boc-Glycins **123**.

Aufgrund der hohen Reaktivität wurde auf die Isolierung des Säurechlorids **124** zur Kontrolle auf vollständige Umsetzung verzichtet. Um eine unvollständige Umsetzung komplett auszuschließen, wurde ein weiterer Versuch unternommen, bei dem die Umsetzung des Boc-Glycins **123** mit Oxalylchlorid in Dichlormethan bei Raumtemperatur mit Triethylamin stattfand (**Abb. 4.45**). Nach eineinhalb Stunden konnte dünnsschichtchromatographisch kein Boc-Glycin (**123**) mehr nachgewiesen werden. Allerdings wurde eine braune Suspension erhalten, welche mit dem Diamin **42** *in situ* für je etwa eine Stunde bei Raumtemperatur und unter Rückfluss umgesetzt wurde. Es ließ sich säulenchromatographisch kein Produkt isolieren. Diese Ergebnisse legen nahe, dass sich das Boc-Glycin **123** unter den gegebenen Bedingungen bei der Umwandlung in das Säurechlorid **124** zersetzt hat.



**Abb. 4.45:** Über die Versuche, Boc-Glycin (**123**) mit Oxalylchlorid und *N,N*-Dimethylformamid (DMF) in Dichlormethan (DCM) zum Säurechlorid **124** und anschließend *in situ* mit 4-Nitro-1,2-phenyldiamin (**42**) umzusetzen, konnte das Produkt **122** nicht erhalten werden.

### Versuche über das gemischte Anhydrid **125**

Eine weitere Möglichkeit das zweifachsubstituierte Glycin-Derivat **122** herzustellen verläuft über ein gemischtes Anhydrid, welches durch die Umsetzung des *N*-Boc-Glycins **123** mit einem Säurechlorid erhalten werden kann.<sup>[356–358]</sup>

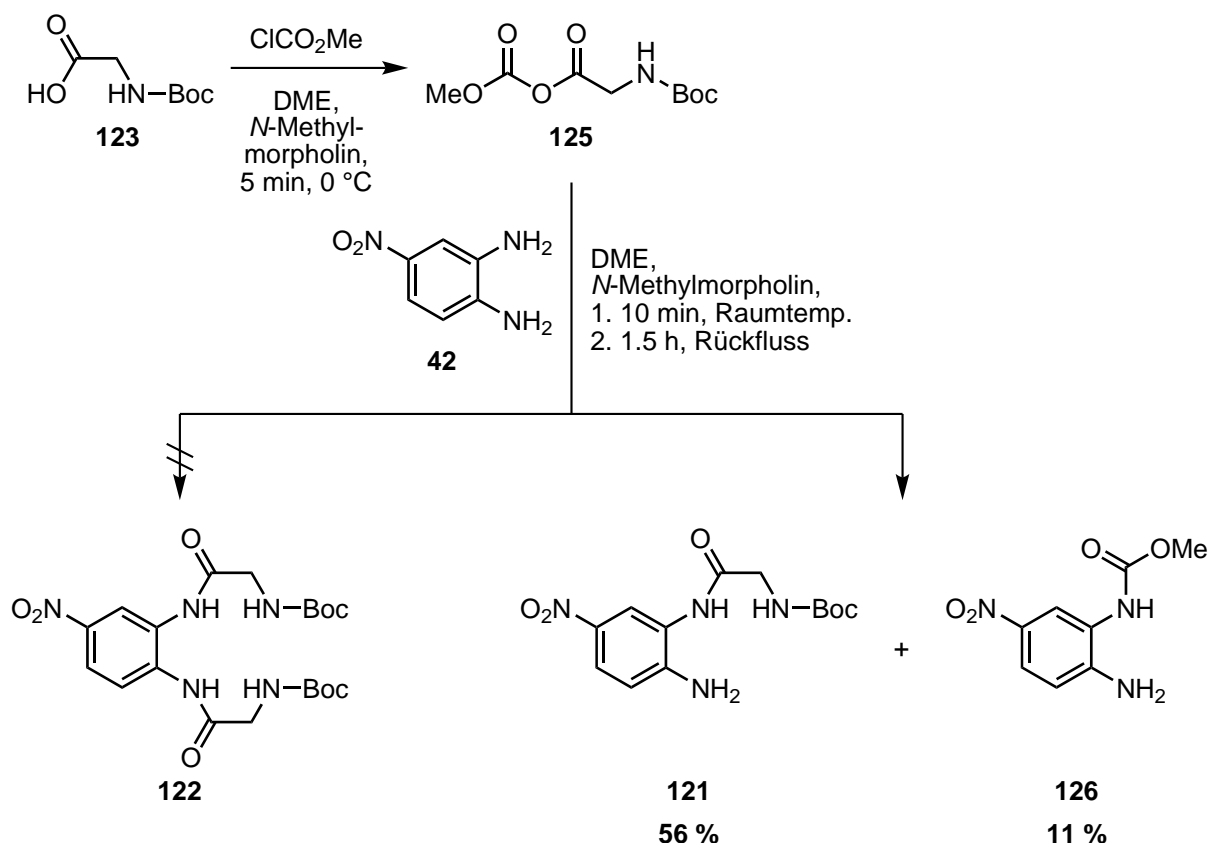
Allerdings konnte bei der Verwendung von Chlorameisensäuremethylester und *N*-Methylmorpholin bei Raumtemperatur in 1,2-Dimethoxyethan und anschließender Umsetzung mit dem Diamin **42** in Tetrahydrofuran bei 0 °C bis Raumtemperatur kein charakterisierbares Produkt erhalten werden. Bei dieser Temperatur sollte sich bei vollständiger Umsetzung des Boc-Glycins **123** zumindest das einfach substituierte Produkt **121** als Hauptprodukt bilden.<sup>[359,360]</sup> Stattdessen konnte dünnschichtchromatographisch eine große Menge an schwer voneinander zu trennenden Produkten beobachtet werden. Die Massenspektren (DC-MS) der säulenchromatographisch (Dichlormethan:Methanol = 100:2.5) erhaltenen Mischfraktionen lieferten keinen eindeutigen Hinweis auf die entstandenen Produkte.

Eine Verringerung der Temperatur bei der Darstellung des gemischten Anhydrids **125** auf 0 °C und die anschließende Umsetzung mit 4-Nitro-1,2-phenyldiamin (**42**) in 1,2-Dimethoxyethan unter Zusatz von *N*-Methylmorpholin bei Raumtemperatur, lieferte bevorzugt (60 % Ausbeute) das monosubstituierte Produkt **121**. Diese Ergebnisse beweisen die Bildung des Anhydrids **125**. Die Tatsache, dass nur das einfach substituierte Produkt **121** isoliert werden konnte, kann drei Gründe haben:

1. Eine allgemein zu geringe Reaktivität des gemischten Anhydrids **125**.
2. Eine zu geringe Temperatur bei der Amid-Synthese
3. Eine unvollständige Bildung des Anhydrids **125**.

Aus diesem Grund wurde das Reaktionsgemisch der Anhydrid-Synthese bei Raumtemperatur zum Diamin **42** gegeben und die Amid-Synthese anschließend unter Rückfluss durchgeführt.

Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung konnte wiederum das Monoamid **121** in Form eines hellgelben Feststoffs (56 % Ausbeute) erhalten werden. Aus einer weiteren Fraktion wurden nach Umkristallisation aus Methanol dunkelgelbe Kristalle erhalten, welche als einfach substituiertes Methylcarbamat **126** (11 %) identifiziert werden konnten (**Abb. 4.46**).



**Abb. 4.46:** Die Umsetzung von 4-Nitro-1,2-phenylenediamin (**42**) mit dem gemischten Anhydrid **125** führte nicht zum zweifach substituierten Amid **122**, sondern zum einfach substituierten Amid **121** und dem Carbamat **126**.

Das deutet darauf hin, dass die Reaktion des Chlorameisensäuremethylesters mit dem Boc-Glycin **123** möglicherweise noch nicht vollständig war. Alternativ ist ein konkurrierender Angriff der Aminogruppe am Methylcarboxylrest des gemischten Anhydrids **125** denkbar. Darüber hinaus lässt sich festhalten, dass die bevorzugte Bildung der einfach substituierten Produkte **121** und **126** ebenfalls ein Hinweis darauf ist, dass noch höhere Temperaturen zur Synthese des Diamids **122** nötig sein könnten.

Aus diesem Grund wurde versucht, das Diamid **122** durch Umsetzung in siedendem Toluol mit *N*-Methylmorpholin zu erhalten. Die Dünnschichtchromatographie zeigte jedoch keinen signifikanten Unterschied gegenüber dem Rohprodukt der Umsetzung in 1,2-Dimethoxyethan. Der Grund hierfür liegt darin, dass die Darstellung des Anhydrids **125** unter den gleichen

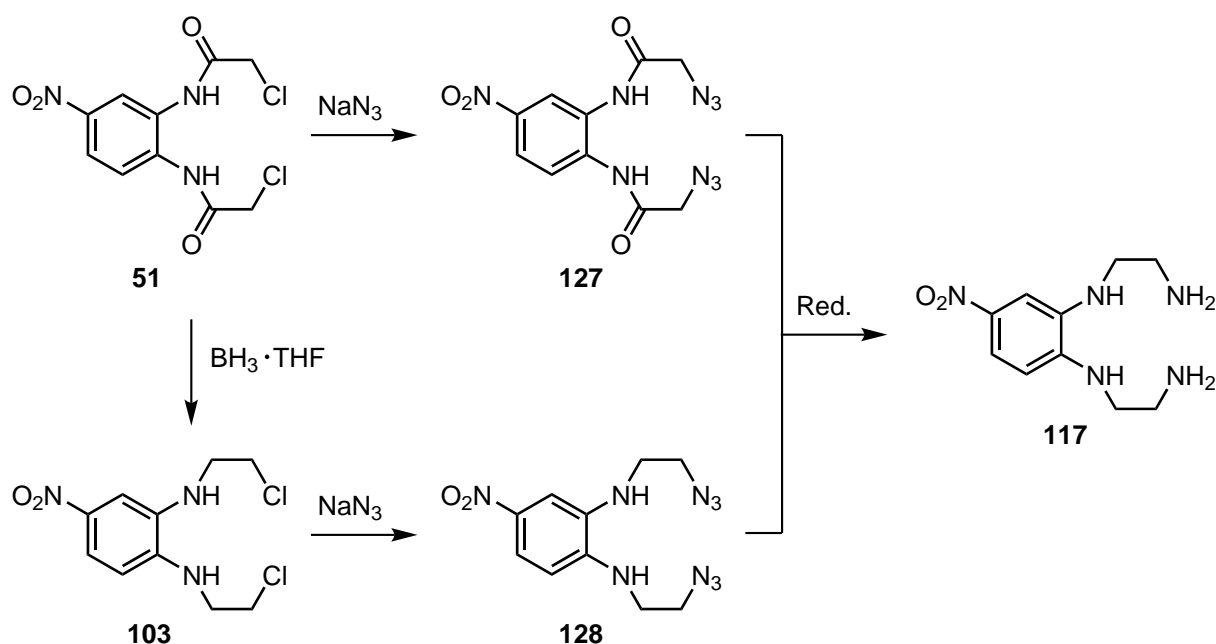


Bedingungen wie vorher stattfand, da das Monocarbamat **126** zu diesem Zeitpunkt noch nicht ausgefallen und identifiziert worden war.

Auch wenn noch Möglichkeiten zur Optimierung der Synthese des Bis-Boc-Glycinamids **122** gegeben sind, wurde der Weg über die Glycin-Derivate **120**, **124** und **125** nicht weiter verfolgt. Das bei den Umsetzungen mit den Glycin-Derivaten **120** und **125** bevorzugt gebildete monosubstituierte Amin **121** lässt sich jedoch als Ausgangsverbindung für den Aufbau von Nitrobenzotriazacyclononan (**41**) verwenden (s. **Abschnitt 6.2**).

## 4.10.2 Azidvorstufen

Da die direkte Substitution von 4-Nitro-1,2-phenyldiamin (**42**) mit Glycin-Derivaten über die Synthesestrategie **D** (**Abb. 4.1**) nur geringe Mengen der benötigten Vorstufe geliefert hat, wurde eine weitere Syntheseroute entwickelt. Diese geht von einer Substitution des Diamins **42** nach Strategie **C** aus. Der so erhaltene Baustein **B-3** wird anschließend in den Baustein **B-4** überführt, bevor der Ringschluss erfolgt. Für den Austausch von Halogeniden eignet sich Natriumazid. Dabei entstehen Alkylazide, welche als Vorstufe für primäre Amine eingesetzt werden können.<sup>[361]</sup>



**Abb. 4.47:** Mögliche Synthesen, die ausgehend vom Bis-Chloracetamid **51** zum Tetraamin **117** führen.

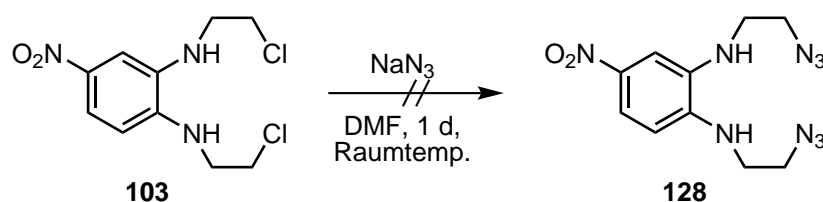
Die Darstellung des Tetraamins **117** ausgehend vom Bis-Chloracetamid **51** ist über zwei Wege denkbar (s. **Abb. 4.47**). Die erste Möglichkeit führt über das Chloracetamid **51** zum Azid **127**, welches anschließend zum Tetraamin **117** reduziert werden kann. Eine dreistufige

Route verläuft über das Chlorethylamin **103**, welches zum Ethylazid **128** umgesetzt und schließlich in das Amin **117** überführt werden kann. Für die Umsetzung der Azide **127** und **128** zum Tetraamin **117** stehen mehrere Möglichkeiten zur Verfügung.<sup>[361]</sup>

### 4.10.3 Versuch der Synthese von

#### *N,N'*-(4-Nitro-1,2-phenylen)bis(2-azidethylamin) (**128**)

Die Umsetzung von Chlorethylaminen zu den entsprechenden Aziden verläuft insbesondere bei höheren Temperaturen mit guten Ausbeuten.<sup>[362,363]</sup> Im Fall der Umsetzung des Bis-Chlorethylamins **103** kommt es bei höheren Temperaturen zu einer intramolekularen Sechsringsbildung (vgl. **Abschnitt 4.9**). Aus diesem Grund wurde eine Substitution bei Raumtemperatur untersucht. Mit 5.2 Äquivalenten Natriumazid in *N,N*-Dimethylformamid konnte eine Reaktion beobachtet werden (s. **Abb. 4.48**). Allerdings war nach einem Tag Reaktionszeit der Hauptteil (~75 %) des Chlorethylamins **103** nicht umgesetzt und konnte zurückgewonnen werden. Die Bildung des Diazids **128** konnte nicht eindeutig nachgewiesen werden.



**Abb. 4.48:** Die Umsetzung des Bis-Chlorethylamins **103** mit Natriumazid bei Raumtemperatur in *N,N*-Dimethylformamid (DMF) führte nach einem Tag nicht zum Diazid **128**.

### 4.10.4 Synthese von

#### *N,N'*-(4-Nitro-1,2-phenylen)bis(2-azidacetamid) (**127**)

Wird anstelle des Bis-Chlorethylamins **103** das Bis-Chloracetamid **51** eingesetzt, ergeben sich mehrere Vorteile. So ist zu erwarten, dass die nukleophile Substitution aufgrund der Stabilisierung des Übergangszustands schneller abläuft.<sup>[328]</sup> Im Gegensatz zu den Versuchen über die Boc-Glycinspezies **120** und **125**, welche hauptsächlich einfach substituiertes Produkt liefern, ist bei der Verwendung des Bis-Chloracetamids **51** davon auszugehen, dass beide Amide bei der Umsetzung mit Natriumazid erhalten bleiben, wie es auch bei der Umsetzung mit Natriumiodid der Fall war (s. **Abschnitt 4.6.6**).

Neben den hoch siedenden, polaren Lösungsmitteln Dimethylsulfoxid und *N,N*-Dimethylformamid lässt sich der Halogen-Azid-Austausch auch in Aceton durchführen.<sup>[361]</sup> Im Gegensatz zu den Chlorethyl-Gruppen reagieren Chloracetamide bereits bei Raumtemperatur mit Natriumazid.<sup>[364]</sup> Nach 19 Stunden Rühren mit 5.1 Äquivalenten Azid wurde

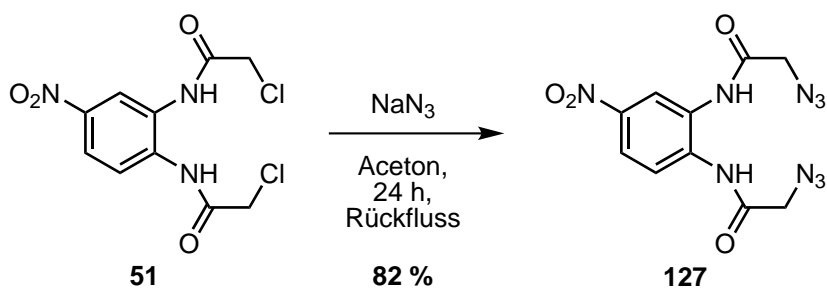
allerdings nur ein Produktgemisch erhalten, aus dem nicht umgesetztes Bis-Chloracetamid **51** säulenchromatographisch (Dichlormethan:Aceton = 10:2) zurückgewonnen werden konnte.

Wurde die Reaktion dagegen in refluxierendem Aceton mit einem fast zwanzigfachen Überschuss Natriumazid durchgeführt, konnte das Diazid **127** nach 17 Stunden und säulenchromatographischer Trennung (Dichlormethan:Methanol = 10:0.4) in einer Ausbeute von 43 % erhalten werden. Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum sind die  $\text{CH}_2\text{N}_3$ -Signale gegenüber den  $\text{CH}_2\text{Cl}$ -Signalen des Bis-Chloracetamids **51** um 0.25 ppm hochfeldverschoben. Bei den Aromatensignalen ist ein geringfügigerer, gegenläufiger Effekt zu beobachten. Die Signale der Amidprotonen sind um 0.13–0.15 ppm hochfeldverschoben und überlagern einander nun vollständig.

Mit einer deutlich längeren Reaktionszeit lässt sich auch bei Raumtemperatur eine Umsetzung erreichen. Nach 7 Tagen konnte mit zehn Äquivalenten Natriumazid eine Ausbeute von 70 % erreicht werden, nachdem das Rohprodukt mit Aceton über Kieselgel filtriert wurde und das gelbe Öl, welches nach dem Entfernen des Lösungsmittels übrig blieb, mit 10 mL Dichlormethan versetzt wurde. Dabei kristallisierte das Produkt bei  $-18^\circ\text{C}$  aus. Das Lösungsmittel wurde abdekantiert und der Feststoff mit Dichlormethan und *n*-Pentan gewaschen.

Die Umsetzung von 2 g Bis-Chloracetamid **51** wurde aufgrund der kürzeren Reaktionszeiten unter Rückfluss durchgeführt. Dabei konnten mit fünf Äquivalenten Natriumazid nach lediglich 24 Stunden 64 % des Azids **127** erhalten werden. Bei dieser Menge kristallisierte das Produkt jedoch nicht mehr aus Dichlormethan aus. Stattdessen konnte es aus 200 mL Toluol umkristallisiert werden. Allerdings bildete sich beim Erhitzen ein brauner Rückstand an der Kolbenwand, was auf teilweise Zersetzung hindeutet.

In einem noch etwas größeren Ansatz (2.25 g) konnte mit 5.2 Äquivalenten Natriumazid nach einem Tag unter Rückfluss eine Ausbeute von 82 % erreicht werden (s. **Abb. 4.49**). Dazu wurde das über Kieselgel filtrierte Rohprodukt vom Aceton befreit und der zähflüssige Rückstand mit Dichlormethan in Lösung gebracht und anschließend in drei Schritten mit *n*-Pentan kristallisiert beziehungsweise gefällt. So konnte das Produkt in Form von hellgelben, nadelförmigen Kristallen sowie als beiges Pulver erhalten werden.



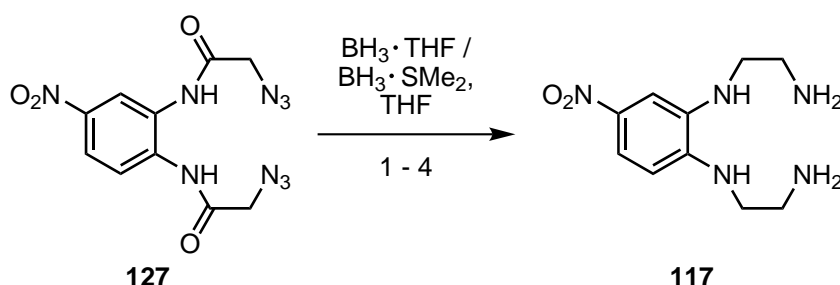
**Abb. 4.49:** Die Umsetzung des Bis-Chloracetamids **51** mit Natriumazid lieferte in Aceton unter Rückfluss das Diazid **127** in einer Ausbeute von 82 %.

## 4.10.5 Reduktion von

***N,N'*-(4-Nitro-1,2-phenylen)bis(2-azidacetamid) (127) zu *N*<sup>1</sup>,*N*<sup>1'</sup>-(4-Nitro-1,2-phenylen)bis(ethan-1,2-diamin) (117)**

Neben der einfachen Zugänglichkeit des Diamids **127** ist ein zusätzlicher Vorteil, dass das Tetraamin **117** in nur einem weiteren Schritt erreichbar ist, da die Reduktion der Azide und der Amide parallel stattfinden kann.<sup>[364]</sup> Demgegenüber würde im Fall des Glycin-Derivats **122** (**Abschnitt 4.10.1**) ein Entschützungs-schritt und eine Reduktion benötigt.

Wie auch bei den Reduktionen von 12-Nitrobenzocyclen-2,9-dion (**52**) (s. **Abschnitt 4.7**) und des Bis-Chloracetamids **51** (s. **Abschnitt 4.8.1**) sind die Borankomplexe mit Tetrahydrofuran beziehungsweise Dimethylsulfid die Reduktionsmittel der Wahl.



**Abb. 4.50:** Die Reduktion des Azids **127** zum Tetraamin **117** erfolgte mit Boran-Tetrahydrofuran beziehungsweise Boran-Dimethylsulfid. Die Reaktionsbedingungen (1–4) sind in **Tab. 4.7** zusammengefasst.

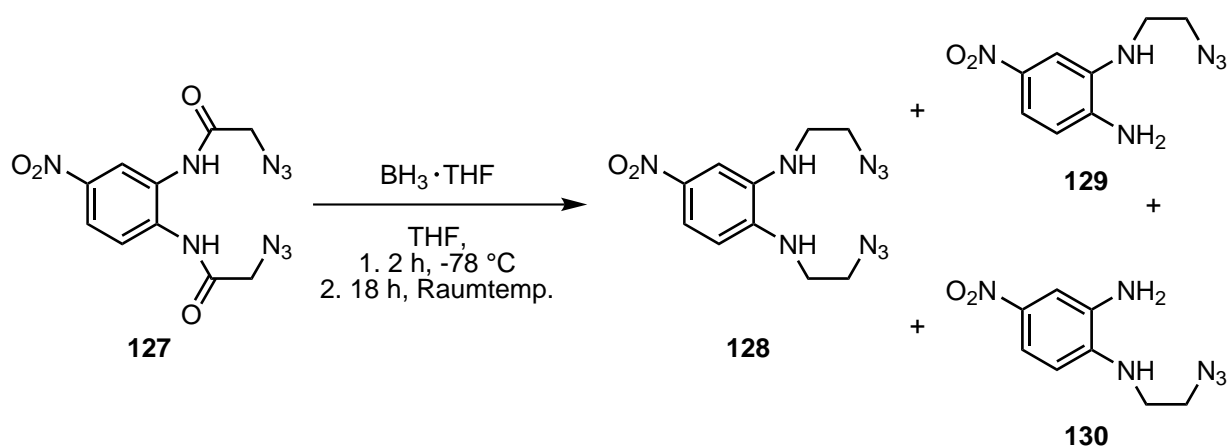
Eine erste Reaktion wurde mit 10.7 Äquivalenten Boran-Tetrahydrofuran durchgeführt (**Tab. 4.7**, Nr. 1). Während der Zugabe und zwei Stunden danach wurde das Reaktionsgemisch auf  $-78^\circ\text{C}$  gekühlt. Im Anschluss daran wurde die Lösung für 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, bevor sie auf eiskalte, verdünnte Natronlauge gegeben wurde. Nach Extraktion der wässrigen Phase und säulenchromatographischer Aufreinigung konnte kein sauberes Tetraamin **117** erhalten werden. Zwar wurde in einer Fraktion im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum nachgewiesen, dass beide Amide reduziert wurden, allerdings lassen die Abwesenheit von Signalen der primären Amine sowie die hohen  $R_f$ -Werte den Schluss zu, dass es sich um das reduzierte Bisazid **128** handelte. Dessen Reinheit und Ausbeute war allerdings so gering, dass sich eine weitere Aufreinigung nicht lohnte. In weiteren Fraktionen konnten in der gleichen Weise die C–N-Spaltungsprodukte **129** und **130** nachgewiesen werden (**Abb. 4.51**). Eine Isolierung des Tetraamins **117** war nicht erfolgreich. Die Dünnschichtchromatographie legt nahe, dass es nur zu einer unvollständigen Reduktion der Azide gekommen ist.

**Tab. 4.7:** Bedingungen und Ausbeuten der in **Abb. 4.50** gezeigten Reduktion des Azids **127** zum Tetraamin **117**.

Nr.	$n$ ( $\mu\text{mol}$ )		Lig.	$V_{\text{tot}}$ (mL)	Bedingungen	Aufarbeitung (vor Extraktion)	Ausbeute (%)
	127	$\text{BH}_3 \cdot \text{Lig}$					
1	154	1650	THF	6.65	1. $-78^\circ\text{C}$ , Zutropfen, 8 min, 2. $-78^\circ\text{C}$ , 2 h, 3. Raumtemp., 18 h	0 $^\circ\text{C}$ , verd. NaOH	(-) <sup>a</sup>
2	1575	8000	$\text{SMe}_2$	14	1. $0^\circ\text{C}$ , Zutropfen, 7 min, 2. $0^\circ\text{C}$ , 5 min, 3. Rückfluss, 24 h	1. 25 mL MeOH 2. 30 mL HCl (2 M) 3. 25 mL NaOH (40 %)	47 <sup>b</sup>
3	3211	16 000	$\text{SMe}_2$	41	1. $0^\circ\text{C}$ , Zutropfen, 8 min, 2. $0^\circ\text{C}$ , 10 min, 3. Rückfluss, 24 h	1. 50 mL MeOH 2. 20 mL HCl (halbkonz.) 3. 15 mL HCl (konz.) 4. 40 mL $\text{K}_2\text{CO}_3$ (konz.) 5. 20 mL KOH (4.35 M)	-
4	3143	17 000	$\text{SMe}_2$	58.5	1. $0^\circ\text{C}$ , Zutropfen, 13 min, 2. $0^\circ\text{C}$ , 30 min, 3. Rückfluss, 24 h	1. 50 mL MeOH 2. 20 mL HCl (2 M) 3. 5 mL HCl (konz.) 4. $0^\circ\text{C}$ , 25 mL NaOH (40 %)	39

<sup>a</sup> Die Reduktion der Azideinheiten war unvollständig.

<sup>b</sup> Zusätzlich wurden 14 % als Hydrochlorid **117a** erhalten.

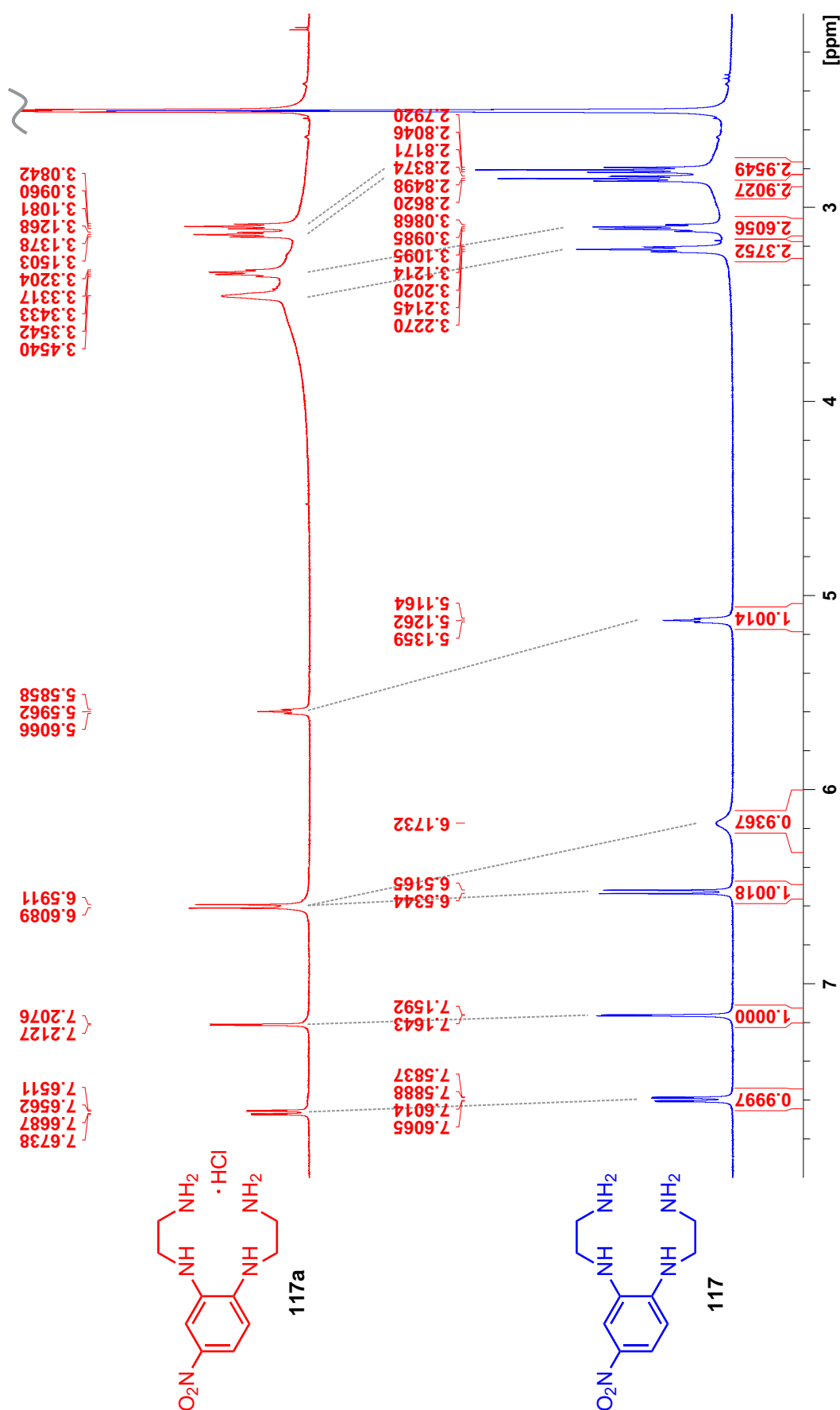


**Abb. 4.51:** Die Reduktion des Azids **127** mit Boran-Tetrahydrofuran bei Raumtemperatur führte zu einer unvollständigen Reduktion der Azideinheiten. Anhand der  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren konnten die Azide **128**, **129** und **130** identifiziert werden.

Ein weiterer Versuch, das Azid **127** zum Tetraamin **117** zu reduzieren, wurde entsprechend bei höheren Temperaturen<sup>[364]</sup> durchgeführt. Dabei wurden fünf Äquivalente Boran-Dimethylsulfid bei  $0^\circ\text{C}$  zur Lösung des Azids **127** zugetropft und fünf Minuten nach der Zugabe erhitzt (**Tab. 4.7**, Nr. 2). Nach einem Tag unter Rückfluss, saurer Aufarbeitung und Extraktion aus basischer Lösung wurde nach dem Entfernen des Lösungsmittels ein Feststoff erhalten. Aufgrund seiner sehr geringen Löslichkeit wurde der Feststoff in Acetonitril digeriert. Der zurückgebliebene braune Feststoff wurde abfiltriert und das Filtrat anschließend über Kieselgel filtriert (Dichlormethan:Methanol:Ammoniak = 80:8:1–150:25:3). Sowohl der braune Feststoff als auch der aus der Lösung gewonnene rote Feststoff zeigten im Massenspektrum (EI) die für das Tetraamin **117** erwartete Masse von  $\frac{m}{z} = 239.13$ . Im Massenspektrum der über Kieselgel filtrierten Fraktion war darüber hinaus ein schwaches Signal bei  $\frac{m}{z} = 249.13$  zu sehen, was auf die Existenz einer Borspezies hindeutet. Die Menge war allerdings so gering, dass keinerlei Hinweis auf eine Borspezies in den NMR-Spektren erhalten werden konnte.

Der Vergleich der  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren der beiden Proben zeigte, dass alle Signale des braunen Rückstands tieffeldverschoben gegenüber den Signalen des roten Feststoffs waren (s. **Abb. 4.52**). Dies galt besonders für die Protonen der sekundären Aminogruppen sowie die  $\text{CH}_2$ -Signale. Die primären Aminogruppen lagen im Bereich der aliphatischen Protonen und zeigten eine stärkere Verbreiterung sowie ebenfalls eine Tieffeldverschiebung. Bei dem braunen Rückstand handelt es sich höchstwahrscheinlich um das Hydrochlorid **117a**, während der rote Feststoff das freie Amin **117** ist. Somit konnten 47 % freies Amin (**117**) und 14 % Hydrochlorid (**117a**) erhalten werden.

Die Neutralisation des sauer aufgearbeiteten Rohprodukts aus Ansatz Nr. 3 mit Kaliumcarbonat und anschließender Zugabe von Kaliumhydroxidlösung führte trotz aufwendiger Extraktionsversuche zu keinem isolierbaren Produkt.



**Abb. 4.52:** Vergleich der  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren (300.1 K,  $\text{DMSO-}d_6$ ) des Rückstands (rot) und der in Acetonitril löslichen Fraktion (blau). Die Signale des Rückstands sind gegenüber der löslichen Fraktion allesamt tieffeldverschoben. Die Verschiebung ist durch ..... gekennzeichnet.

Ein weiterer Ansatz (Nr. 4) lieferte das freie Amin **117** nach säulenchromatographischer Aufreinigung in einer Ausbeute von 39 %. Dazu wurde das Azid **127** in Tetrahydrofuran bei 0 °C tropfenweise mit 5.4 Äquivalenten Boran-Dimethylsulfid versetzt und anschließend für 30 Minuten bei 0 °C und einen Tag unter Rückfluss gerührt. Das Rohprodukt wurde sauer aufgearbeitet und extrahiert. Dabei trennten sich die Phasen mit Chloroform deutlich besser als mit Dichlormethan, nachdem die wässrige Phase mit Natriumchlorid versetzt wurde. Die Säulenchromatographie erfolgte mit Dichlormethan:Methanol:Ammoniak = 15:2.5:0.3.

#### 4.10.6 Fazit zur Synthese von

#### ***N*<sup>1</sup>,*N*<sup>1'</sup>-(4-Nitro-1,2-phenylen)bis(ethan-1,2-diamin) (117)**

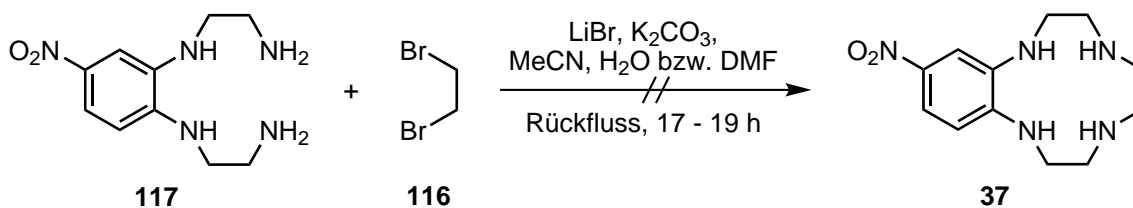
Die Umsetzung des Bis-Chloracetamids **51** mit Natriumazid führte als einzige Methode in guten Ausbeuten zu einer Vorstufe des Tetraamins **117**. Die Durchführung unter Rückfluss in Aceton verlief deutlich schneller als die Umsetzung bei Raumtemperatur. Bei der Reduktion des Diazids **127** war der Einfluss der Temperatur ebenfalls ausschlaggebend für eine erfolgreiche Reaktion. Bei Raumtemperatur gelang zwar die Reduktion der Amide zu Aminen mit Boran-Tetrahydrofuran, allerdings wurden die Azide nur zu einem sehr geringen Teil reduziert. Für eine vollständige Reduktion des Azids **127** wurde in Anlehnung an die Literatur<sup>[364]</sup> unter Rückfluss in Tetrahydrofuran gearbeitet. Dabei reichten, im Gegensatz zur Reduktion von 12-Nitrobenzocyclen-2,9-dion (**52**) zu 12-Nitrobenzocyclen (**37**), fünf Äquivalente Boran, wie es auch beim Bis-Chlorethylamin **103** der Fall war. Die Aufarbeitung mit Salzsäure führte dazu, dass keine Boranspezies in den NMR-Spektren nachzuweisen waren, wenngleich in den Massenspektren noch minimale Peaks beobachtet werden konnten. Um das freie Amin zu erhalten, muss die wässrige Phase nach der sauren Hydrolyse mit Natriumhydroxid stark alkalisch gemacht werden.

#### 4.11 Versuch der Synthese von 12-Nitrobenzocyclen (**37**) aus *N*<sup>1</sup>,*N*<sup>1'</sup>-(4-Nitro-1,2-phenylen)bis(ethan-1,2-diamin) (**117**)

Die Cyclisierung des Tetraamins **117** wurde mit Dibromethan (**116**) untersucht. Um eine Sechsringbildung (vgl. **Abb. 4.42**) zu verhindern, lassen sich durch die Zugabe von Metallionen Templatkomplexe bilden, die für den Ringschluss zum Makrocyclus **37** perfekt vororganisiert sind (s. **Abschnitt 4.6.5**). Die Koordination von Metallionen führt allerdings zu einer herabgesetzten Nukleophilie aller Aminogruppen, was eine effektive Reaktion behindern kann.<sup>[304]</sup>



Um eine solche templatgestützte Cyclisierung zu untersuchen, wurde das Tetraamin **117** mit Lithiumbromid und Kaliumcarbonat in Acetonitril mit einem Anteil Wasser beziehungsweise *N,N*-Dimethylformamid unter Rückfluss gerührt und Dibromethan (**116**) hinzugegeben (vgl. **Abb. 4.53**). Die Verwendung von Lösungsmittelgemischen war nötig, da sich das Tetraamin **117** nicht vollständig in reinem Acetonitril löste. In beiden Fällen konnte kein Produkt isoliert, dafür aber das Tetraamin **117** teilweise zurückgewonnen werden.



**Abb. 4.53:** Die Umsetzung des Tetraamins **117** mit Dibrommethan (**116**) unter Verwendung von Lithiumionen als Templat führte nicht zur Bildung von 12-Nitrobenzocyclen (**37**).

## 4.12 Organische Template

Eine weitere Möglichkeit, die Bildung des Cyclenrings gegenüber der Sechsringbildung zu bevorzugen, ist die Verwendung organischer Template. WEISMAN und REED<sup>[365,366]</sup> nutzten die reduktive Ringerweiterung eines Bisamidins für die Synthese von Cyclen. Das Bisamidin wird durch die Umsetzung des Tetraamins **43** mit Dithiooxamid beziehungsweise einem alkylierten Derivat erhalten. Aufgrund der Konkurrenz der Reduktion vom Bisamidin mit der Nitrogruppe<sup>[367]</sup> wurden keine Versuche unternommen, das Tetraamin **117** mit Dithiooxamid umzusetzen.

ATHEY und KIEFER beschrieben die Umsetzung von Triethyltetraamin (**43**) mit *N,N*-Dimethylformamid-Dimethylacetal zu einem Bisimidazolin.<sup>[368,369]</sup> Die Ringschlussreaktion mit Dibrommethan (**116**) verläuft nach dem postulierten Mechanismus über ein Iminium-Ion und ein Carben. Die Bildung des Iminium-Ions wäre, wie auch das am Ende der Cyclisierung gebildete tetracyclische Imidazolinium-Ion, bei der Anwendung dieser Methode auf das Tetraamin **117** aufgrund der Nitrogruppe benachteiligt.

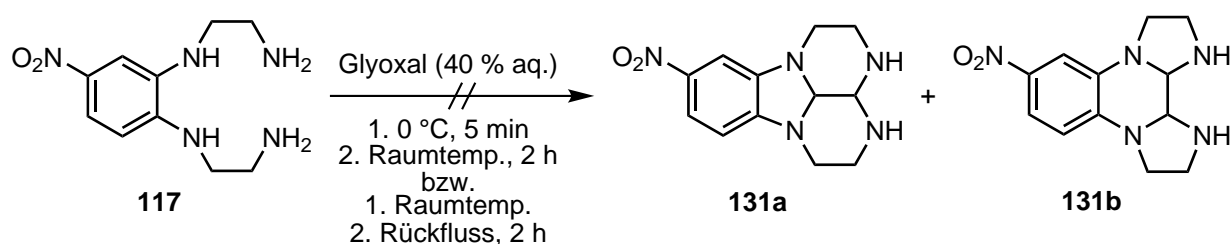
Die Synthese von Cyclenringen kann auch über Bisaminale erfolgen.<sup>[370–381]</sup> In dieser Methode wird ein  $\alpha,\beta$ -Dion verwendet, welches mit Triethyltetraamin (**43**) ein Bisaminal bildet. Dieses führt bei der Umsetzung mit Dibrommethan (**116**) zur Bildung eines Fünf- oder Sechsrings und damit gleichzeitig zur Schließung des zwölfgliedrigen Rings. Die Übertragbarkeit der Bisaminal-Methode auf das Tetraamin **117** hängt maßgeblich von der Reaktivität der Aminogruppen am Aromaten ab. Wie die Bildung des Amins **113** zeigt (**Abschnitte 4.9.2** und **5.3.2**), ist die Reaktivität dieser Gruppen ausreichend. Der Vorteil der Bisaminal-Methode ist die hohe Vororientierung und die starke Bevorzugung der Bildung von Fünf- und

Sechsringen. Zudem wird die Nukleophilie der Aminogruppen nicht durch die Koordination eines Metallions herabgesetzt. Ein weiterer Vorteil besteht darin, dass Aminale als Schutzgruppe für die Reduktion der Nitrogruppen zur Azogruppe verwendet werden können, wie die Ergebnisse der Reduktion des Amins **113** zum Azobenzol **163** zeigen (**Abschnitt 5.4**).

#### 4.12.1 Versuche der Bisaminal-Synthese mit Glyoxalhydrat

Zunächst wurden die Versuche zur Synthese des Bisamins **131** nach der Methode von HERVÉ *et al.*<sup>[374]</sup> unternommen (s. **Abb. 4.54**). Das Tetraamin **117** wurde in Acetonitril vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Unter Rühren wurde Glyoxalhydrat (40 % in Wasser) gelöst in Acetonitril tropfenweise zugegeben. Das Gemisch wurde für weitere fünf Minuten bei 0 °C und anschließend zweieinhalb Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels wurde der zurückgebliebene Feststoff in Acetonitril digeriert und filtriert. Im MALDI-Spektrum des so erhaltenen Rückstands war der Peak bei  $\frac{m}{z} = 262$  am intensivsten. Dies könnte ein Hinweis auf die Bildung des Bisamins **131** sein, jedoch ist das Molekulargewicht des protonierten Bisamins **131** ohne Hochauflösung nicht vom Tetraamin **117** mit einem Natriumion zu unterscheiden. Der Feststoff zeigte auch in DMSO- $d_6$  eine nur sehr geringe Löslichkeit, sodass die Probe vor der NMR-Messung zentrifugiert werden musste. Im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum waren scharfe Signale, die gegenüber dem Tetraamin **117** minimal verschoben waren neben schwachen, breiten Signalen und einem stark verbreiterten Wassersignal zu sehen. Die Anwesenheit der Signale für die Aminogruppen am Aromaten und die Abwesenheit der Signale für die CH-Gruppen der Aminale lässt darauf schließen, dass die Umsetzung nicht erfolgreich war. Die breiten Signale und die große Menge unlöslichen Feststoffs deuten zudem darauf hin, dass sich bevorzugt Polymere gebildet haben und das freie Tetraamin **117** in Lösung geblieben ist. Dieses ließ sich zu 19 % aus dem Filtrat zurückgewinnen.

In einem weiteren Versuch wurde zusätzlich zum Acetonitril noch eine geringe Menge *N,N*-Dimethylformamid als Lösungsmittel verwendet, um die Löslichkeit des Edukts **117** zu erhöhen (s. **Abb. 4.54**). Zu dieser Lösung wurde Glyoxalhydrat (40 % aq.) bei Raumtemperatur zugegeben, wobei ein oranger Niederschlag ausfiel. Nach der Zugabe wurde das Reaktionsgemisch für zwei Stunden unter Rückfluss gerührt. Das Rohprodukt löste sich lediglich in siedendem *N,N*-Dimethylformamid, aus welchem durch Zugabe von Acetonitril, Diethylether und *n*-Pentan ein rotbraunes Pulver gefällt werden konnte. Im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum waren lediglich mehrere Bereiche mit stark verbreiterten Signalen zu sehen, was entweder auf schnelle Austauschprozesse, Polymerbildung oder ein inhomogenes Produkt schließen lässt.<sup>[382,383]</sup>



**Abb. 4.54:** Die Umsetzung des Tetraamins **117** mit Glyoxalhydrat führte nicht zum *geminalen* Bisaminal **131a** oder dem *vicinalen* Bisaminal **131b**.

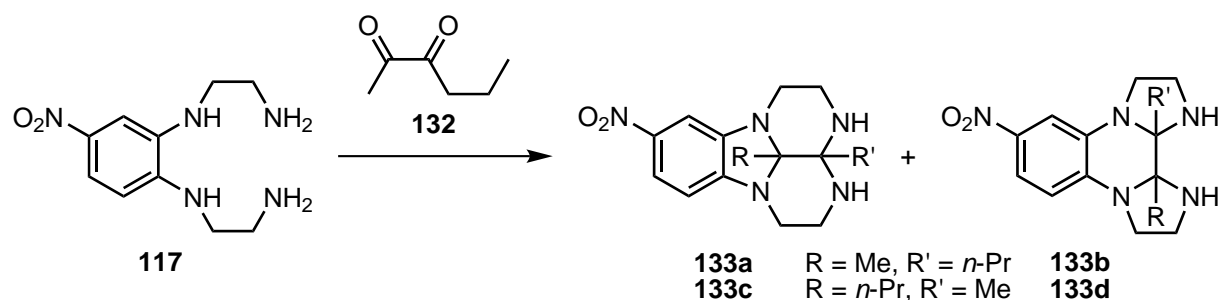
Während bei der Umsetzung bei  $0^\circ\text{C}$  bis Raumtemperatur das freie Tetraamin **117** in den Proben identifiziert und zum Teil sogar zurückgewonnen werden konnte, war dies bei der Durchführung unter Rückfluss nicht der Fall. Die schlechte Löslichkeit des erhaltenen Feststoffs deutet stark auf die Bildung von Polymeren hin, welche sich durch die unterschiedlichen Reaktivitäten der primären und sekundären Aminogruppen erklären lässt.

Die geringe Löslichkeit könnte allerdings auch eine Eigenschaft des Bisaminals **131** sein. Durch den Einsatz von alkylsubstituierten Glyoxalderivaten sollte sich eine höhere Löslichkeit des resultierenden Bisaminals erreichen lassen. Die Verwendung von  $\alpha,\beta$ -Diketonen bietet zudem den Vorteil, dass das Produkt in MALDI-Spektren besser vom Tetraamin **117** mit  $\text{Na}^+$  unterschieden werden kann. Für die weitere Umsetzung mit 1,2-Dibromethan (**116**) ist eine gute Löslichkeit des eingesetzten Bisaminals von Vorteil.

#### 4.12.2 Bisaminal-Synthese mit 2,3-Hexandion (**132**)

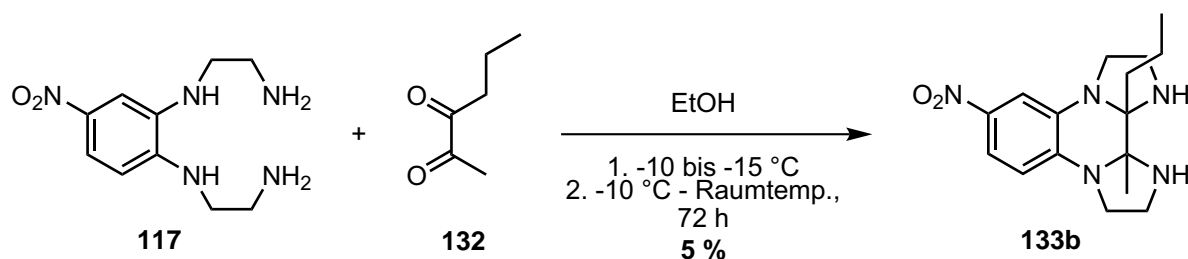
Um herauszufinden, ob die Verwendung von  $\alpha,\beta$ -Diketonen erfolgreicher verläuft als bei der Umsetzung mit Glyoxal, wurde 2,3-Hexandion (**132**) in einem weiteren Versuch der Bisaminal-Synthese eingesetzt. Aufgrund der Alkylreste wurde eine gute Löslichkeit der Produkte in organischen Lösungsmitteln erwartet. Dafür wurde in Kauf genommen, dass sich sowohl *geminale* als auch *vicinale* Bisaminale **133** unterschiedlicher Konstitution und Konfiguration bilden können. Die möglichen Produkte der Umsetzung des Tetraamins **117** mit Hexandion **132** sind in **Abb. 4.55** gezeigt.

Für die Umsetzung wurde das Tetraamin **117** in Ethanol gelöst und auf  $-10^\circ\text{C}$  bis  $-15^\circ\text{C}$  gekühlt. Diese Bedingungen führen bei alkylierten Tetraaminen nicht zu Polymerbildung.<sup>[384]</sup> Zu der kalten Lösung wurde das Hexandion **132**, gelöst in Ethanol, getropft. Nach der Zugabe wurde das Reaktionsgemisch weiter im Kältebad gerührt und langsam aufwärmen lassen. In einer Reaktionskontrolle mittels MALDI-Massenspektrometrie konnten nach 70 Stunden hauptsächlich die Signale für das Bisaminal **133** mit  $\text{H}^+$ ,  $\text{Na}^+$  und  $\text{K}^+$  identifiziert werden. Die Signale wiesen ein auffälliges Muster mit zwei fast gleich großen Peaks vor dem jeweiligen Molekülpeak und einer Differenz von je 1 u auf. Die Bildung solcher Peaks



**Abb. 4.55:** Bei der Umsetzung des Tetraamins **117** mit 2,3-Hexandion (**132**) können *geminale* Bisaminale **133a** und **133c** sowie *vicinale* Bisaminale **133b** und **133d** mit *cis*- und *trans*-ständigen Alkylresten gebildet werden.

ist ein bekanntes Verhalten von (cyclischen) Aminen aufgrund von  $\alpha$ -H-Spaltung.<sup>[385]</sup> Das Gemisch wurde nach 72 Stunden filtriert und der Rückstand mit Ethanol gewaschen. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Dichlormethan:Methanol:Ammoniak = 80:8:1) und Umkristallisation aus Cyclohexan konnten 5% des Bisaminals **133b** erhalten werden (s. **Abb. 4.56**).

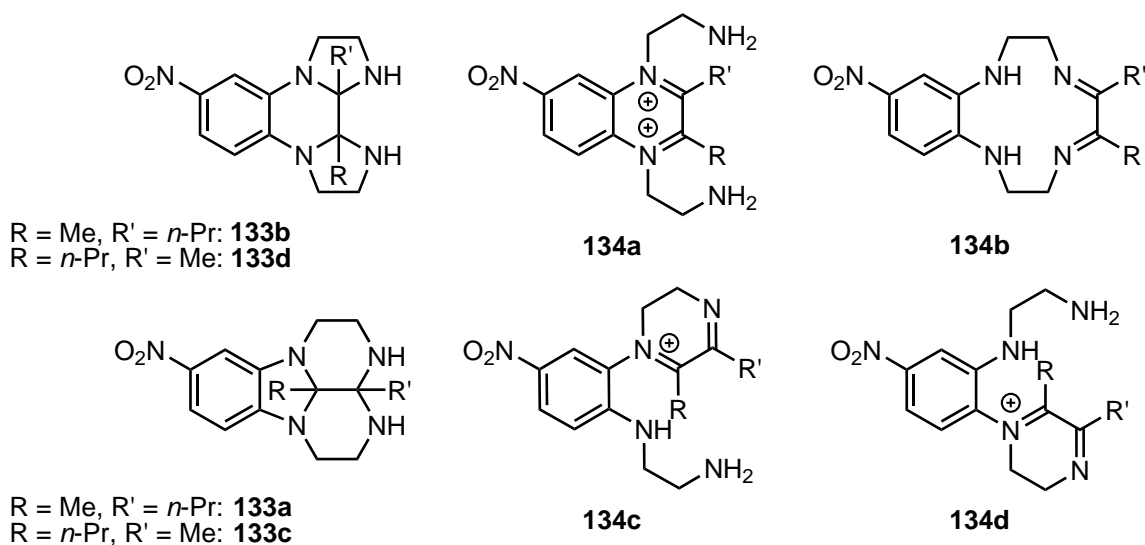


**Abb. 4.56:** Das *vicinale* Bisaminal **133b** konnte bei der Umsetzung des Tetraamins **117** mit Hexandion (**132**) in einer Ausbeute von 5% erhalten werden.

Auch im EI-Spektrum wurde neben dem Molekülpeak und dem Peak des protonierten Produkts ein Peak mit einer um 1 u verringerten Masse beobachtet. Eine Analyse der zweidimensionalen NMR-Spektren (HSQC und HMBC) ergab, dass es sich bei dem erhaltenen Produkt um das *vicinale* Bisaminal **133** handelt, in dem die Aminale aus je einem Amin am Aromaten und einem primären Amin gebildet wurden. Darüber hinaus deuten die Kopplungen darauf hin, dass sich das Aminoal mit der Methylgruppe an der Seitenkette in *para*-Position zur Nitrogruppe und das Aminoal mit dem Propylrest an der Seitenkette in *meta*-Position zur Nitrogruppe bildete. Eine Bestimmung der Konfiguration wurde aufgrund der geringen Ausbeute nicht durchgeführt.

Die Analyse des Mechanismus der Reaktion von aliphatischen Aminen mit Diketonen zeigt, dass ausschließlich die thermodynamisch stabileren *geminalen* Produkte mit der größten Anzahl an Sechsringen gebildet werden.<sup>[384]</sup> Die Bildung des *vicinalen* Bisaminals **133** ist in dieser Hinsicht bemerkenswert und erklärt möglicherweise die geringe Ausbeute vor dem

Hintergrund der großen Produktvielfalt. Wenn die Reaktion nach dem in der Literatur<sup>[384]</sup> beschriebenen Mechanismus abläuft, müsste sich für die Bildung des isolierten Bisaminals **133b** das Diiminium-Ion **134a** mit sechsgliedrigem Diiminiumring an den sekundären Aminogruppen der Ausgangsverbindung **117** ausbilden (s. **Abb. 4.57**). Die Stabilität einer solchen Zwischenstufe kann aber aufgrund des elektronenziehenden Charakters der Nitrogruppe nicht hoch sein. Somit ist es in diesem Fall wahrscheinlicher, dass die Bisaminal-Bildung aus dem Diimin **134b** stattfindet oder schrittweise abläuft.



**Abb. 4.57:** Bisaminale **133b**, **133d**, **133a** und **133c** (ohne Konfiguration) und mögliche Zwischenstufen (**134a**, **134b**, **134c** und **134d**).

Bei der Bildung des Diimins **134b** wäre bereits ein *C*-substituiertes Derivat des gewünschten Makrocyclus **37** gebildet (**Abb. 4.57**). Dieses würde eine für die Bisaminal-Bildung ungünstige Konformation aufweisen. Zudem ist die Entstehung des Diimins **134b** unwahrscheinlich und eine gezielte Synthese wird in der Regel unter Verwendung eines Eisen(III)-Templats durchgeführt.<sup>[323–326]</sup> Der schrittweise Ablauf würde dagegen schnell zu komplexen Gleichgewichtsreaktionen führen, unter denen neben den erwünschten intramolekularen Angriffen auch unerwünschte intermolekulare Reaktionen ablaufen können. Dies führt letztendlich zu einer unübersichtlichen Produktvielfalt bis zur Polymerisation, sofern die Bisaminal-Bildung nicht energetisch begünstigt ist.

Ganz ähnliche Überlegungen gelten auch für die Bildung von *geminalen* Bisaminalen (**133a** und **133c**) mit dem Tetraamin **117** (s. **Abb. 4.57**). Während die Reaktion einer der Carbonylgruppen mit einem primären Amin unproblematisch ist,<sup>[384]</sup> wirkt sich die Nitrogruppe ebenfalls negativ auf die Bildung der Iminiumionen mit den sekundären Aminogruppen am Aromaten aus. In der für die Bisaminal-Bildung günstigen Anordnung **134c** oder **134d** kann es zu einer Abstoßung der Alkylreste mit der *ortho*-Aminogruppe kommen, wodurch eine

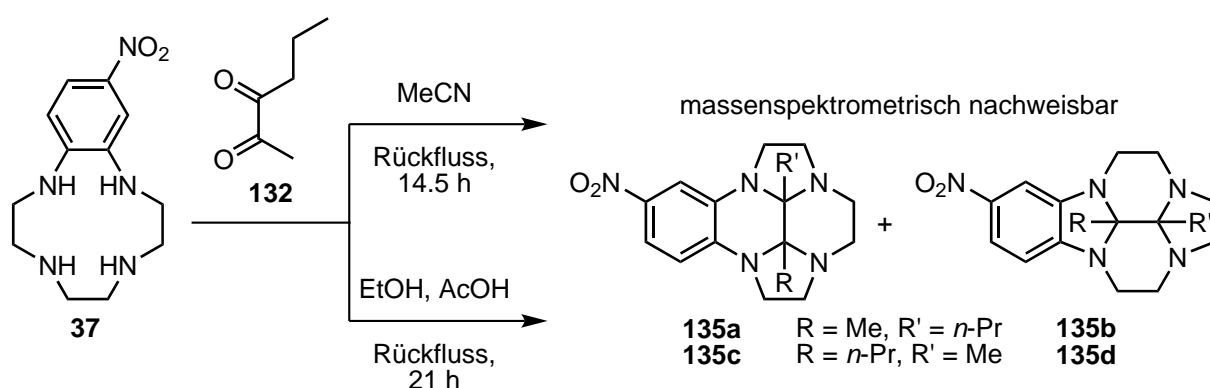
effektive Konjugation der  $\pi$ -Elektronen verhindert wird. Das Umgehen dieser Abstoßung führt dagegen zu sehr großen Abständen, die eine Aminalbildung unwahrscheinlich machen. Die zum Teil sehr hohen Ausbeuten bei der Aminalbildung des Bis-Chlorethylamins **103** mit Aceton (vgl. **Abschnitte 4.9.2** und **5.3.3**) widersprechen diesen Überlegungen allerdings und deuten darauf hin, dass die Optimierung der Reaktionsbedingungen zu höheren Bisaminal-Ausbeuten führen kann. Dabei könnte die mesomere Grenzstruktur von Iminiumionen eine Rolle spielen, in der eine C–N-Einfachbindung vorliegt und die positive Ladung am Kohlenstoff lokalisiert ist. Dadurch könnte eine Konformation angenommen werden, die einen Angriff der *ortho*-ständigen Aminogruppe erlaubt. Die Produktverteilung der Bisaminal-Bildung hängt stark von den verwendeten Reaktionsbedingungen ab, sodass eine sorgfältige Ausarbeitung der Konditionen hohe Erfolgsaussichten hat.<sup>[374,381,384]</sup>

## 4.13 Versuch zur Aminalbildung mit 12-Nitrobenzocyclen (**37**)

Wie sich gezeigt hat, konnte keine Bildung von Azobenzolen erreicht werden, wenn primäre oder sekundäre Nitrophenylendiamin-Derivate reduziert werden (s. **Kapitel 5**). Dies konnte sowohl mit 4-Nitro-1,2-phenylendiamin (**42**) (**Abschnitt 5.1**) als auch mit 12-Nitrobenzocyclen **37** (**Abschnitt 5.2**) gezeigt werden. Die Verwendung eines Aminals als Schutzgruppe erwies sich dagegen bei der Reduktion der Nitroverbindung **113** zum Azobenzol **163** als wirkungsvoll (**Abschnitt 5.4**). Die Reduktion von Nitrobenzocyclen (**37**) zum Azobenzol **33** kann somit voraussichtlich durch die gleiche Strategie erreicht werden, die bereits für die Cyclenbildung aus dem Tetraamin **117** besprochen wurde (**Abschnitt 4.12**). Da die Reaktion des Tetraamins **117** mit dem Hexandion **132** nachweislich Produkt lieferte, wurde das gleiche Dion auch für die Umsetzung mit 12-Nitrobenzocyclen (**37**) verwendet. Die Ausbeute des Bisaminals **133** waren mit dem Tetraamin **117** allerdings so gering, dass andere Reaktionsbedingungen gewählt wurden.

Die Umsetzung des Cyclenderivats **37** mit dem Dion **132** wurde unter Stickstoffatmosphäre durchgeführt (**Abb. 4.58**). Dazu wurden beide Edukte (**37** und **132**) jeweils in Acetonitril gelöst. Die Lösung des Amins **37** wurde zum Rückfluss erhitzt und die Lösung des Dions **132** unter Rühren zugegeben. Nach der Zugabe wurde 14.5 Stunden unter Rückfluss gerührt. Schließlich wurde das abgekühlte Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch aufgearbeitet. Das Produkt **135** konnte massenspektrometrisch (MALDI) identifiziert werden, allerdings enthielt die entsprechende Fraktion nur sehr wenig Substanz. Die Hauptfraktion bestand aus dem Nitrobenzocyclen **37**, welches zu 70 % zurückgewonnen werden konnte.

In einem weiteren Versuch sollte die Umsetzung mit saurer Katalyse in Ethanol erfolgen. Dazu wurden die Ausgangsverbindungen **37** und **132** jeweils in den gleichen Volumina Ethanol gelöst und unter Stickstoffatmosphäre gemeinsam vorgelegt. Nach der Zugabe von 20  $\mu\text{L}$  Essigsäure wurde das Reaktionsgemisch für 21 Stunden unter Rückfluss gerührt. Im Anschluss an die säulenchromatographische Aufreinigung konnte die Molekülmasse der möglichen Produkte in mehreren Fraktionen nachgewiesen werden. In den NMR-Spektren zeigte sich, dass keines der Bisaminale **135** vollständig isoliert werden konnte.



**Abb. 4.58:** Im Rahmen dieser Arbeit konnten noch keine Reaktionsbedingungen erarbeitet werden, unter denen sich 12-Nitrobenzocyclen (**37**) in isolierbaren Mengen zu einem der Bisaminale **135** umsetzen lässt. Allerdings konnte die Bisaminal-Bildung massenspektrometrisch nachgewiesen werden.

#### 4.13.1 Fazit zu den Bisaminal-Versuchen

Es konnten noch keine Bedingungen erarbeitet werden, unter denen sich das Nitrobenzocyclen **37** selektiv in ein Bisaminal **135** überführen lässt. Mit dem acyclischen Tetraamin **117** konnte dagegen das Bisaminal **133b** erhalten werden. Aufgrund des geringeren Aufwands der Synthese und Aufreinigung des acyclischen Tetraamins **117** ist eine weitere Anpassung der Reaktionsparameter für diese Verbindung sinnvoller. Dies gilt umso mehr, da davon auszugehen ist, dass ein Ringschluss im Anschluss an die Bisaminal-Bildung einfacher zu erreichen ist.

Die Löslichkeit des Bisaminals **133b** in Acetonitril ist für die Umsetzung mit Dibromethan (**116**) vorteilhaft. ARGESE *et al.*<sup>[381]</sup> konnten alle möglichen Cyclisierungsprodukte der *vicinalen* und *geminalen cis-* und *trans*-Bisaminale von Triethyltetraamin **43** mit Oxalsäurediethylester erhalten und ihre Kristallstrukturen bestimmen. Da sich die Ergebnisse der Ringschlüsse mit Dibromethan (**116**) und Oxalsäurediethylester in der Literatur widersprechen,<sup>[372,374,375,381,386]</sup> lässt sich jedoch keine endgültige Abschätzung der Produktbildung vornehmen. Mit Blick auf die Alkylketten ist die sterische Hinderung der Cyclisierungsreaktion in den *vicinalen* Bisaminalen **133b** und **133d** geringer als in den *geminalen* Produkten **133a**

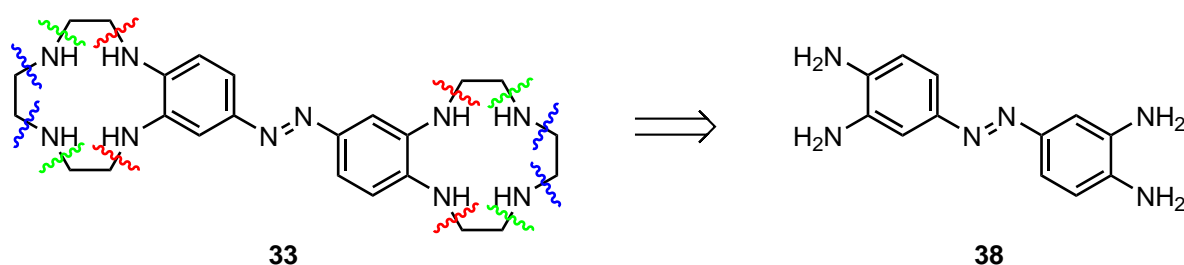
und **133c**, insbesondere im Vergleich zum Produkt **133a**, bei dem die Propylgruppe zwischen den an der Reaktion beteiligten Aminen steht.

Ein Nachteil des Hexandions **132** ist die Vielfalt der Bisaminale **133**, die gebildet werden können. Im Vergleich zu den Produkten, die bei der Umsetzung des Tetraamins **117** mit Glyoxalhydrat entstehen können, ist die Anzahl der möglichen Produkte mit dem Hexandion **132** doppelt so hoch. Neben der Bildung von Polymeren als Konkurrenzreaktion kann diese Produktvielfalt als Hauptgrund für die geringe Ausbeute und die schlechte säulenchromatographische Trennung bei den bisher unternommenen Versuchen der Bisaminal-Synthese angesehen werden.



# Synthese von Tetraaminoazobenzolen

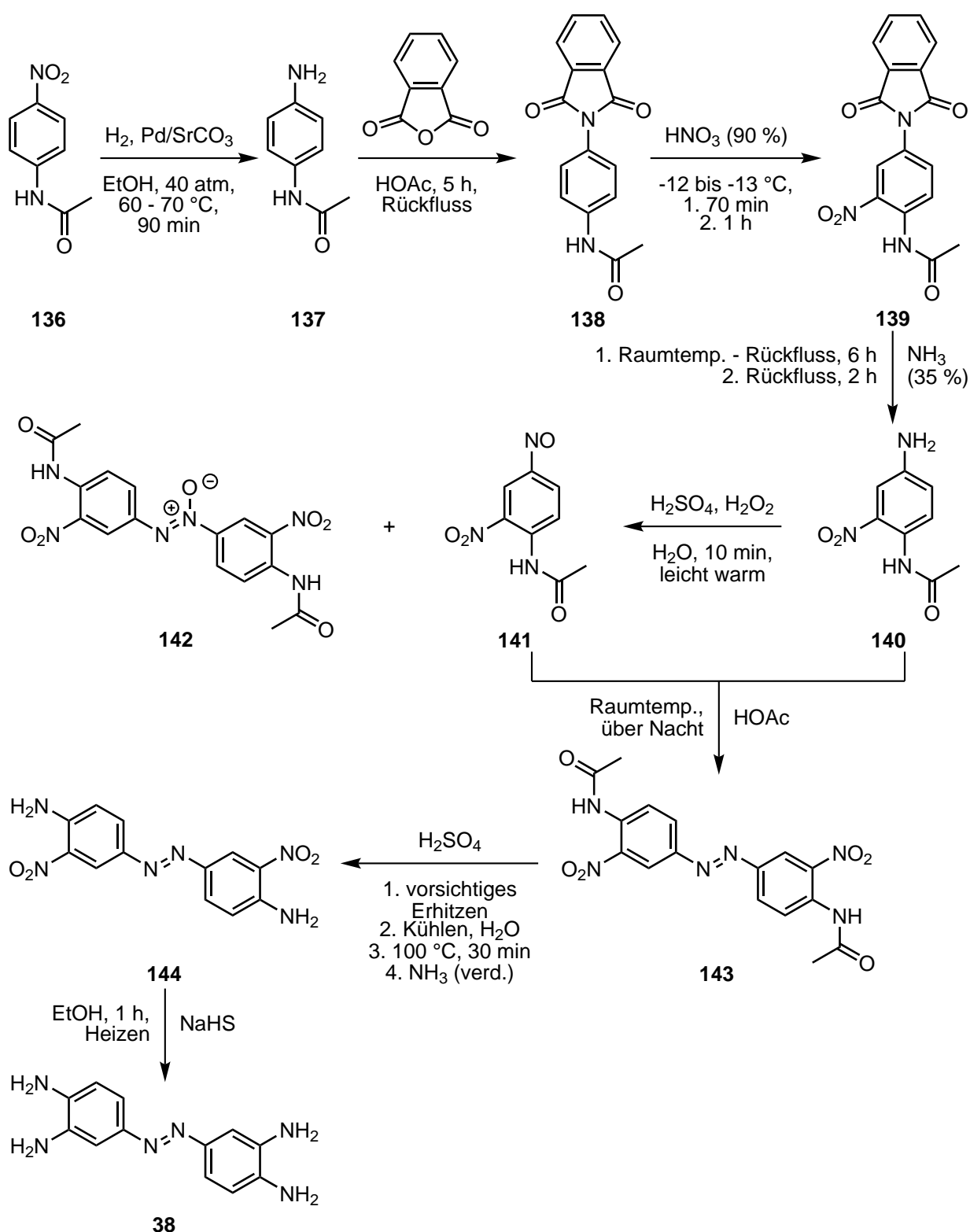
Die Synthese von Azobisbenzocyclen (**33**) lässt sich auch über 3,3',4,4'-Tetraaminoazobenzol (**38**) erreichen, an dem dann parallel die Rezeptoreinheiten aufgebaut werden können (s. **Abb. 5.1**).



**Abb. 5.1:** Der benzanellierte Rezeptor **33** lässt sich auf das Tetraaminoazobenzol **38** zurückführen. Eingezeichnet sind mögliche Zerlegungen nach den in **Kapitel 4** diskutierten Synthesen von 12-Nitrobenzocyclen (**37**).

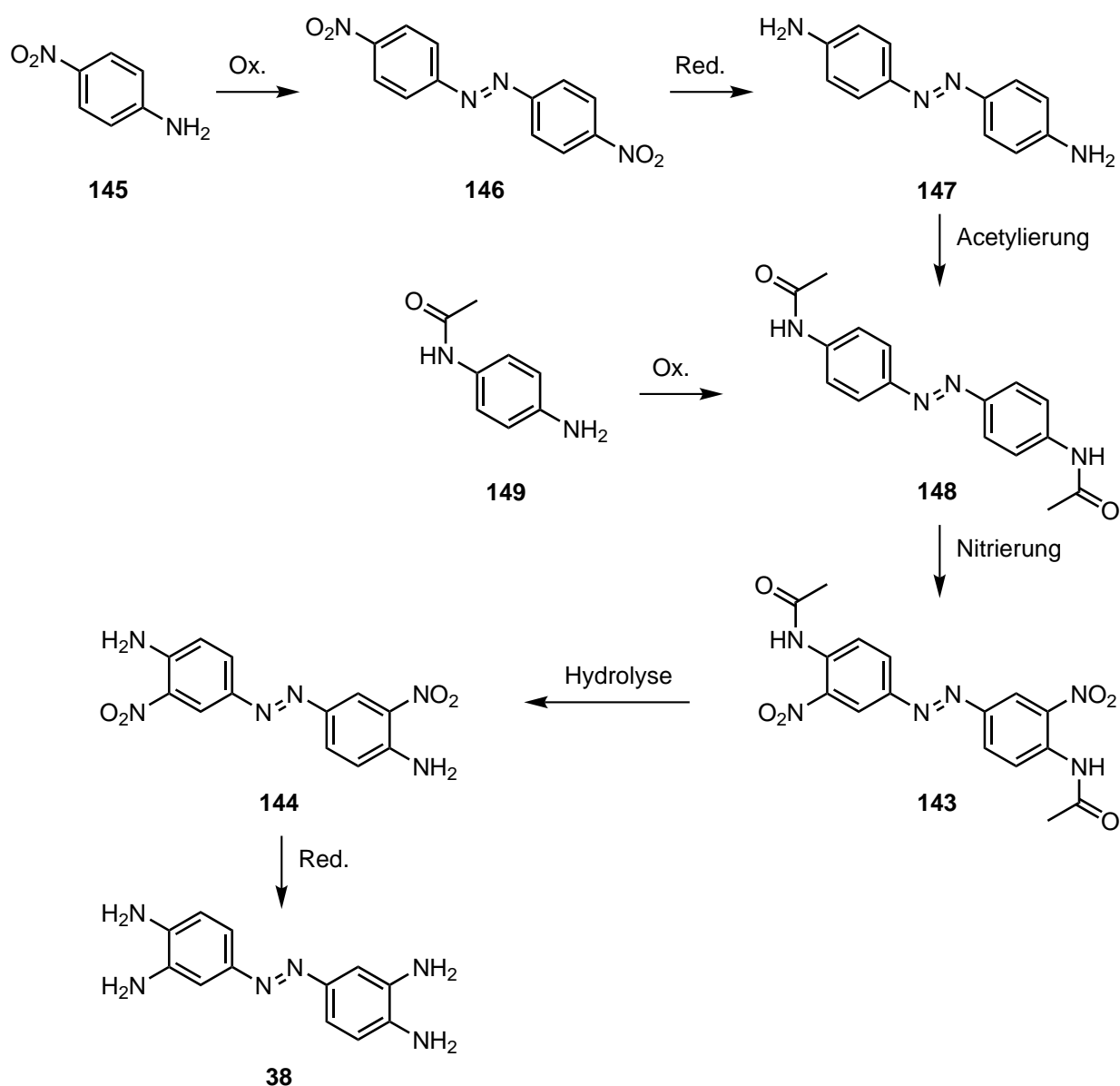
Der Weg über das Tetraaminoazobenzol **38** bietet einerseits den Vorteil, dass im Vergleich zum Nitrophenylendiamin **42** eine einfachere Substitution der Aminogruppen in *para*-Position zur Azogruppe stattfinden kann. Zwar wirkt sich die Azogruppe deaktivierend auf die Substitution der *para*-Aminogruppe aus,<sup>[387]</sup> allerdings sollte dieser Effekt im Vergleich zur Nitrogruppe geringer sein. Andererseits ist der größte Nachteil dieser Route, dass der Aufbau der Cyclenringe auf beiden Seiten gleichzeitig erfolgen muss. Das kann zu stark verminderter Ausbeute führen, da die Produktvielfalt aufgrund der Kombination aller möglichen Produkte höher ist.

Die Synthese vom Tetraaminoazobenzol **38** wurde ausgehend von 4-Nitroacetanilid (**136**) bereits von ATKINSON<sup>[388]</sup> beschrieben (**Abb. 5.2**). Nach dieser Methode wurde das Tetraaminoazobenzol **38** von HALBRITTER<sup>[389]</sup> zur Untersuchung der Schalteigenschaften in Lösung<sup>[390]</sup> und als Intermediat bei der Untersuchung von Schalteigenschaften auf Oberflächen synthetisiert. Nachteilig ist besonders die Länge der Syntheseroute mit einer Gesamtausbeute von maximal 1.4 % über acht Stufen, an die sich bei der Synthese des Rezeptors **33** noch der Aufbau der Cyclenringe anschließt.



**Abb. 5.2:** Darstellung von 3,3',4,4'-Tetraaminoazobenzol (**38**) aus 4-Nitroacetanilid (**136**) nach ATKINSON.<sup>[388]</sup>

Ein alternativer Weg zur Synthese des Tetraaminoazobenzols **38** könnte ausgehend von 4-Nitroanilin (**145**) über den oxidativen Aufbau der Azofunktion starten (**Abb. 5.3**).<sup>[391–394]</sup> Das so erhaltene Dinitroazobenzol **146** lässt sich zum 4,4'-Diaminoazobenzol (**147**) reduzieren.<sup>[394–396]</sup> Das Diaminoazobenzol **147** wäre eine weitere, allerdings deutlich teurere Ausgangsverbindung. Alternativ lässt sich das Diamid **148** aus der Oxidation von *p*-Aminoacetanilid (**149**) gewinnen.<sup>[397]</sup> Nach der Acetylschätzung der Aminogruppen<sup>[394,398]</sup> kann das Diamid **148** in *meta*-Position zur Azogruppe nitriert werden.<sup>[399,400]</sup> Auf die Entschätzung des Dinitroprodukts **143**<sup>[388,397,401,402]</sup> folgt schließlich die Reduktion der Nitrogruppe zum Amin,<sup>[388]</sup> wodurch das Tetraaminoazobenzol **38** erhalten wird.



**Abb. 5.3:** Alternativer Synthesepfad für die Darstellung von 3,3',4,4'-Tetraaminoazobenzol (**38**) in vier beziehungsweise sechs Schritten.

Bei dieser Syntheseroute werden immer noch vier beziehungsweise sechs Schritte benötigt, um das gewünschte Substitutionsmuster am Aromaten zu erhalten. Aus diesem Grund ist es sinnvoll, andere Wege zur Synthese des Tetraaminoazobenzols **38** zu untersuchen (vgl. **Abschnitt 5.1**), bei denen das Substitutionsmuster bereits existiert.

## 5.1 Aufbau der Azogruppe

BUCHHEIM-STEHN<sup>[209]</sup> untersuchte die Darstellung vergleichbarer Azobenzole über bisacetylgeschützte sowie bispicolylsubstituierte Derivate von 4-Nitro-1,2-phenylendiamin (**42**). Dabei konnten die gewünschten Azobenzole weder über oxidative noch über reduktive Methoden erhalten werden.

### 5.1.1 Versuche zur Synthese von 3,3',4,4'-Tetraaminoazobenzol (**38**)

Die Synthese des unsubstituierten Tetraaminoazobenzols **38** könnte im einfachsten Fall durch eine Reduktion der Nitrogruppe von 4-Nitro-1,2-phenylendiamin (**42**) erreicht werden. Gängige Methoden für die Reduktion von Nitroaromaten zu Azobenzolen sind vor allem die Reduktion mit Zink beziehungsweise Glucose in wässriger oder alkoholischer, alkalischer Lösung sowie die Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid.<sup>[331,332,403–405]</sup> Im Rahmen eines Forschungspraktikums wurden diese Methoden von FITSCHEN und DUDEN auf die Reduktion von 4-Nitro-1,2-phenylendiamin (**42**) angewandt. Prinzipiell eignet sich auch elementares Blei als Reduktionsmittel für die Synthese von Azobenzolen.<sup>[406,407]</sup> Allerdings sind mit diesen Methoden keine aminosubstituierten Azobenzole hergestellt worden. Zudem konnte BUCHHEIM-STEHN<sup>[209]</sup> keine der substituierten Tetraaminoazobenzol-Derivate nach dieser Methode erhalten.

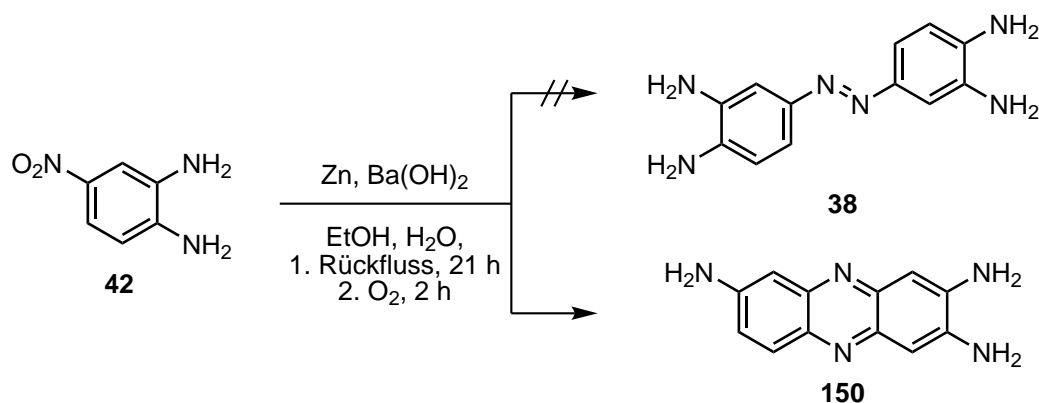
#### Reduktion von 4-Nitro-1,2-phenylendiamin (**42**) mit Zink

Die Eignung von Zink als Reduktionsmittel für Aromaten mit Nitro- und Aminogruppen wurde bereits von NOELTING und FOURNEAUX anhand der zweistufigen Reduktion von *m*-Nitroanilin über das *m*-Azoxy- zum *m*-Azoanilin beschrieben.<sup>[408]</sup> Zudem konnte TELLKAMP<sup>[409]</sup> die Methode von PAUDLER, ZEILER und DUVAL<sup>[208,405]</sup> erfolgreich auf die Synthese von aminosubstituiertem Dibenzodiazocin (**171**) übertragen (s. **Abschnitt 7.1**). 4-Nitro-1,2-phenylendiamin (**42**) wurde ebenfalls bereits für den reduktiven Aufbau einer Azogruppe eingesetzt. So beschrieben SALAN *et al.*<sup>[410]</sup> die Bildung eines azofunktionalisierten Phthalocyanins durch die Reduktion eines Gemisches aus einem Nitrophthalocyanin und dem Nitrophenylendiamin **42** mit Zink, wobei sie das unsymmetrische Azobenzol in einer Ausbeute von 30 % erhielten.

In Anlehnung an diese Arbeiten wurde die Reduktion von 4-Nitro-1,2-phenylendiamin (**42**) mit Zink in Ethanol nach Zugabe einer Suspension aus Bariumhydroxid in Wasser für 21 Stunden unter Rückfluss gerührt. Nachdem das Zinkpulver durch Filtration über Celite® entfernt wurde, wurde für zwei Stunden Luft durch das Filtrat geleitet. Nach anschließender Extraktion mit Ethylacetat wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch aufgearbeitet.

Das so erhaltene rote Produkt erwies sich allerdings nicht als das Tetraaminoazobenzol **38**. Im EI-Spektrum wurde ein Signal bei  $\frac{m}{z} = 225$  als möglicher Molekülpeak identifiziert. Ein DC-MS-Spektrum wies mit  $\frac{m}{z} = 226$  ( $[M + H]^+$ ) ebenfalls darauf hin. Das Azobenzol **38** sollte jedoch einen Molekülpeak bei  $\frac{m}{z} = 242$  aufweisen.

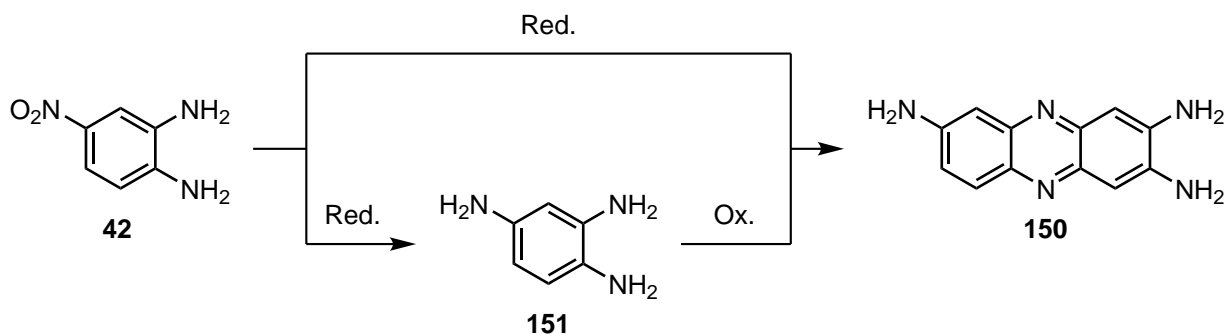
Im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum ergab die Summe der Integrale eine Gesamtzahl von 11 Protonen. Dies ist weniger als die für das Tetraamin **38** erwartete Anzahl von 14 Protonen. Für das *trans*-Azobenzol **38** ist aufgrund der Symmetrie ein Signalsatz für einen 1,3,4-substituierten Aromaten mit zwei  $\text{NH}_2$ -Signalen zu erwarten. In  $\text{DMSO-d}_6$  waren jedoch deutlich mehr Signale im Bereich der aromatischen und  $\text{NH}_2$ -Signale zu erkennen, die nicht von einem zweiten Signalsatz durch das *cis*-Isomer stammen konnten. Neben einem Dublett bei 7.60 ppm und einem Dublett von Dubletts bei 7.05 ppm sowie einem Singulett bei 6.82 ppm, die je einem Proton entsprechen, wurde ein Signal für zwei Protonen mit Verschiebungen von 6.78 ppm und 6.77 ppm beobachtet, welches aus einem Dublett und einem überlagernden Singulett besteht. Darüber hinaus wies das Spektrum drei leicht verbreiterte Singulets im Bereich zwischen 5.92 ppm und 6.64 ppm mit jeweils einem Integral von zwei auf, welche im HSQC-Spektrum keine Kopplung zu Kohlenstoff zeigten. Aus der Kombination der ein- und zweidimensionalen NMR-Spektren ergab sich, dass die isolierte Verbindung einen aromatischen Ring mit dem erwarteten Substitutionsmuster für einen 1,3,4-substituierten Aromaten enthält, sowie einen zweiten, der zwei Protonen in *para*-Stellung zueinander enthält, also 1,2,4,5-substituiert ist.



**Abb. 5.4:** Die Reduktion von 4-Nitro-1,2-phenylendiamin (**42**) mit Zink und Bariumhydroxid sowie anschließender Durchleitung von Luft durch das Filtrat des Rohprodukts führte nicht zur Bildung des Azobenzols **38**, sondern lieferte Phenazin-2,3,6-triamin (**150**).

Dieses Substitutionsmuster deutet auf die Bildung des Phenazins **150** hin (**Abb. 5.4**), welches ein berechnetes Molekulargewicht von 225.1 u aufweist und somit durch die Ergebnisse der Massenspektrometrie bestätigt wird.

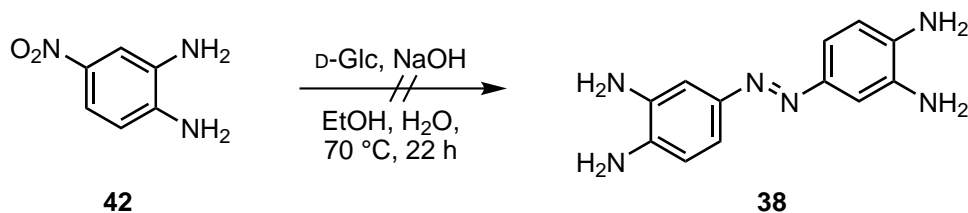
Die Bildung des Phenazins **150** kann während der Reduktion ablaufen oder durch eine Überreduktion des Nitrophenylendiamins **42** zum Benzol-1,2,4-triamin (**151**) mit anschließender Oxidation durch Luftsauerstoff (**Abb. 5.5**).<sup>[411,412]</sup>



**Abb. 5.5:** Neben einer direkten Bildung im Verlauf der Reduktion von 4-Nitro-1,2-phenyldiamin (**42**) kann das Phenazin **150** auch durch eine Überreduktion zum Benzol-1,2,4-triamin (**151**) und eine anschließende Oxidation erfolgen.

### Reduktion von 4-Nitro-1,2-phenyldiamin (**42**) mit Glucose

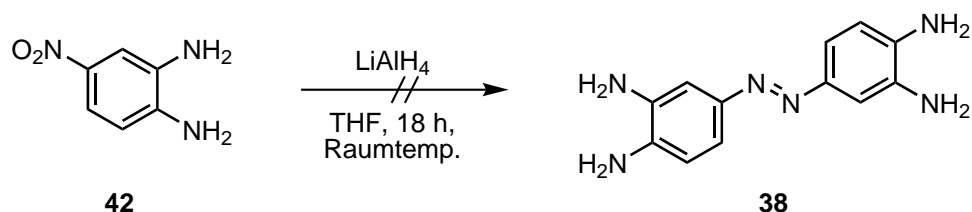
Der Versuch, 4-Nitro-1,2-phenyldiamin (**42**) mit zehn Äquivalenten D-Glucose in ethanolischer Natronlauge zu reduzieren (**Abb. 5.6**), lieferte ein Produktgemisch, welches nach Durchführung einer Dünnschichtchromatographie sehr viele, in unterschiedlichen Farben fluoreszierende Spots aufwies. Aufgrund der hohen Anzahl an Produkten mit geringen Unterschieden der  $R_f$ -Werte ließ sich keine Fraktion isolieren.



**Abb. 5.6:** Die Reduktion von 4-Nitro-1,2-phenyldiamin (**42**) mit D-Glucose und Natronlauge in Ethanol führte laut Dünnschichtchromatographie zu einer hohen Zahl an fluoreszierenden Produkten. Das Azobenzol **38** konnte nicht nachgewiesen werden.

### Reduktion von 4-Nitro-1,2-phenyldiamin (**42**) mit Lithiumaluminiumhydrid

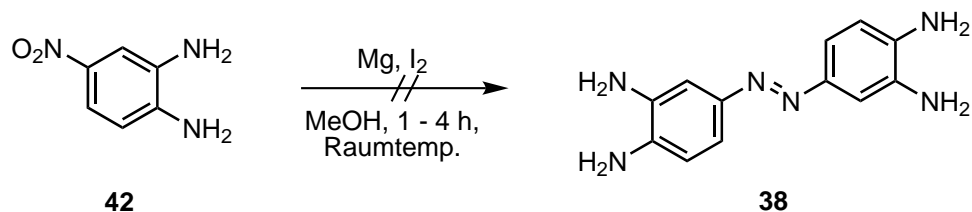
Auch die Reduktion mit zwölf Äquivalenten Lithiumaluminiumhydrid bei Raumtemperatur in Tetrahydrofuran ergab ebenfalls kein eindeutig identifizierbares Produkt (s. **Abb. 5.7**).



**Abb. 5.7:** Die Reduktion von 4-Nitro-1,2-phenyldiamin (**42**) mit Lithiumaluminiumhydrid bei Raumtemperatur in Tetrahydrofuran (THF) lieferte kein Azobenzol **38**.

### Reduktion von 4-Nitro-1,2-phenyldiamin (**42**) mit Magnesium

Eine weitere Methode, Nitroaromaten zu Azobenzolen zu reduzieren, wurde von KHURANA und RAY beschrieben.<sup>[413]</sup> Dafür verwendeten sie Magnesium, welches zuvor mit Säure aktiviert wurde, unter Zusatz eines Iodkristalls in Methanol bei Raumtemperatur. Mit dieser Methode konnten sie *p*-Nitroanilin (**145**) nach einer Stunde zu einem Gemisch aus 4,4'-Diaminoazobenzol (50 %) und 4,4'-Diaminohydrazobenzol (49 %) reduzieren. Bei dem Versuch, das Nitrophenyldiamin **42** nach dieser Methode zu reduzieren, konnte jedoch lediglich ein Teil der Ausgangsverbindung **42** zurückgewonnen werden (s. **Abb. 5.8**).



**Abb. 5.8:** Bei der Reduktion von 4-Nitro-1,2-phenyldiamin (**42**) mit Magnesium nach der Methode von KHURANA und RAY<sup>[413]</sup> konnte nur ein Teil des Ausgangsstoffs (**42**) zurückgewonnen werden.

### 5.1.2 Fazit zu den Versuchen der Reduktion von 4-Nitro-1,2-phenyldiamin (**42**) zu 3,3',4,4'-Tetraaminoazobenzol (**38**)

Es konnte kein 3,3',4,4'-Tetraaminoazobenzol (**38**) durch die Reduktion von 4-Nitro-1,2-phenyldiamin (**42**) erhalten werden. Das liegt an der hohen Anzahl an möglichen Nebenreaktionen bei der Reduktion von des Diamins **42**, welche abhängig von den Reaktionsbedingungen und den Reduktionsstufen sind und sich bei der Aufarbeitung durch eine hohe Anzahl an Produkten bemerkbar machten. So ist zum Beispiel bekannt, dass Phenyldiamine unter sauren Bedingungen mit Nitrit Benzotriazole bilden können.<sup>[414]</sup> Zudem kann die Reaktion von Phenyldiaminen mit Nitro- oder Nitrosoaromaten zur Bildung von Azogruppen an einer der Aminogruppen oder zu substituierten Benzotriazolen führen.<sup>[415–418]</sup> Die hohe Anzahl an

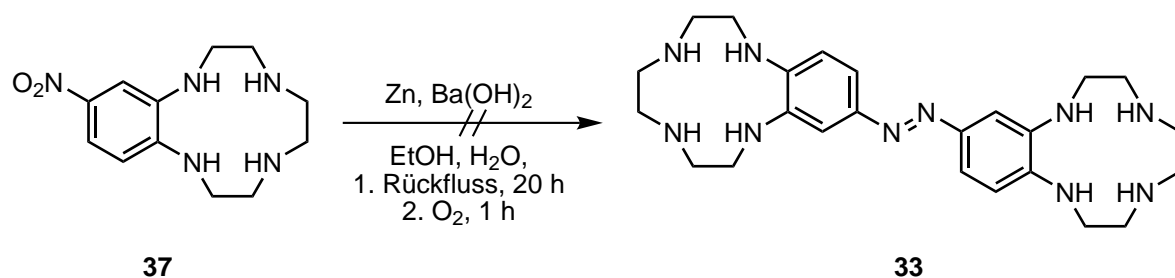
fluoreszierenden Produkten kann nicht nur von der beobachteten Bildung von Phenazinen, sondern auch von Benzotriazolen herrühren.<sup>[419,420]</sup> Zudem besteht die Möglichkeit, dass Phenazine mit *ortho*-ständigen Aminogruppen ebenfalls weiter reagieren können.<sup>[415]</sup>

Eine detaillierte Untersuchung der Reduktion von 4-Nitro-1,2-phenylendiamin (**42**) könnte mittels HPLC-MS-Reaktionskontrolle durchgeführt werden. Daraus könnten Kenntnisse über die benötigten Reaktionszeiten und Mengen an Reaktanden sowie die bei der Reduktion entstehenden Produkte, deren Verhältnisse und dem zeitlichen Verlauf der Reaktion erhalten werden. Aufgrund des hohen Aufwands und der geringen Erfolgsaussichten wurde im Rahmen dieser Arbeit jedoch davon abgesehen.

## 5.2 Versuche der Reduktion von 12-Nitrobenzocyclen (**37**) zum Azobisbenzocyclen (**33**)

Neben dem Versuch der direkten Reduktion von 12-Nitrobenzocyclen-2,9-dion (**52**) (**Abschnitt 4.7.1**) und der Reduktion von 4-Nitro-1,2-phenylendiamin (**42**) (**Abschnitt 5.1.1**) wurde ebenfalls die Reduktion von 12-Nitrobenzocyclen (**37**) zum Azobisbenzocyclen **33** untersucht.

Die Reduktion des Nitrobenzocyclens **37** mit Zink und Bariumhydroxid in wässrigem Ethanol führte allerdings nicht zur Bildung des Rezeptors **33** (**Abb. 5.9**). Das abgekühlte, braune Reaktionsgemisch wurde über Celite<sup>®</sup> filtriert, anschließend wurde Luft durch das Filtrat geleitet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels blieb ein brauner Rückstand zurück, der laut Dünnschichtchromatographie auf eine Zersetzung unter Bildung vieler Produkte schließen ließ.

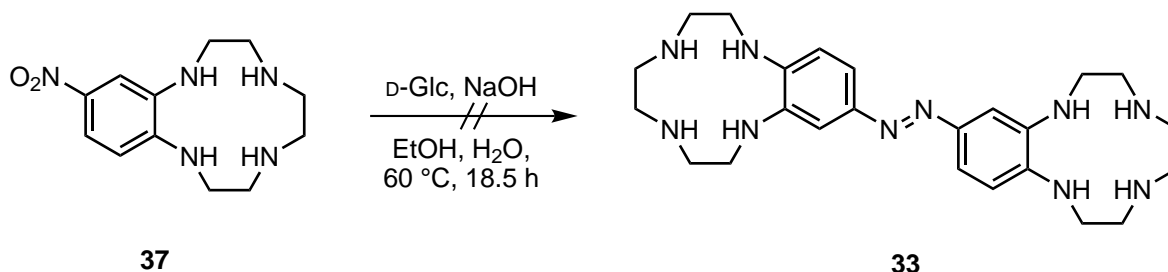


**Abb. 5.9:** Die Reduktion von 12-Nitrobenzocyclen (**37**) mit Zink und Bariumhydroxid führte nicht zum Azobenzol **33**.

Die Reduktion des Nitrobenzocyclens **37** mit D-Glucose und Natriumhydroxid in wässrigem Ethanol wurde bei 60 °C durchgeführt (**Abb. 5.10**). Um Überreduktion zu vermeiden, wurde die Glucose in einem sehr geringen Überschuss eingesetzt. Nach 18.5 Stunden fiel beim Entfernen des Ethanols ein roter Feststoff aus, welcher abfiltriert, mit Wasser gewa-



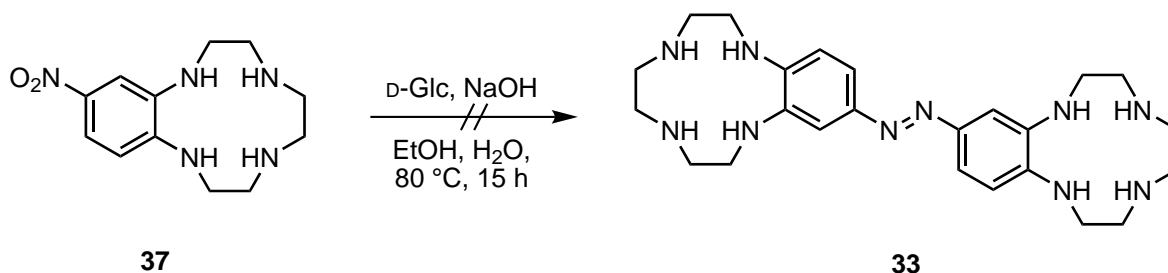
schen und im Luftstrom getrocknet wurde. Die Dünnschichtchromatographie (Dichlormethan:Methanol:Ammoniak = 80:8:1) wies drei Spots auf, von denen der erste als Ausgangsverbindung **37** identifiziert werden konnte. Tatsächlich ließ sich das Nitrobenzocyclen **37** mit Spuren von nicht identifizierbaren Produkten fast vollständig zurückgewinnen.



**Abb. 5.10:** Bei der Reduktion von Nitrobenzocyclen (**37**) mit einem geringen Überschuss D-Glucose in ethanolischer Natronlauge konnte nach 18.5 Stunden bei 60 °C der Ausgangsstoff (**37**) nahezu vollständig zurückgewonnen werden.

Interessant ist das Auftreten der Verbindung mit dem  $R_f$ -Wert von 0.10, welche auf dem Kieselgel eine violette Farbe aufweist. Dies spricht für die Bildung eines Azobenzols mit Aminogruppen, welches auf der sauren Oberfläche des Kieselgels protoniert wird. So weisen Aminoazobenzole bei Protonierung eine Rotverschiebung der Absorption (bathochrome Verschiebung) gegenüber dem freien Amin auf, wodurch eine Farbänderung von gelb oder orange zu rot oder blau auftritt.<sup>[421–423]</sup> Diese Interpretation wird durch massenspektrometrische Hinweise auf die Bildung von Hydrazo-, Azoxy- und möglicherweise Azospezies unterstützt. Ein ähnliches Verhalten konnte bei der Reduktion des Amins **113** beobachtet werden (**Abschnitt 5.4**). Eine Isolierung dieser Spezies war jedoch nicht möglich.

Mit der dreifachen Menge Natriumhydroxid und neun Äquivalenten D-Glucose bei 80 °C (**Abb. 5.11**) wurde ein rotbrauner Feststoff sowie ein farbloser Feststoff erhalten. Der farblose Feststoff sublimierte bereits beim Entfernen des Lösungsmittels bei 40 °C im Vakuum und konnte als Acetamid identifiziert werden. Der rotbraune Feststoff zeigte dagegen keine Löslichkeit in Dichlormethan oder Aceton.



**Abb. 5.11:** Die Reduktion von Nitrobenzocyclen (**37**) mit neun Äquivalenten D-Glucose in ethanolischer Natronlauge führte nach 15 Stunden bei 80 °C nicht zum Azobenzol **33**, sondern zu einer großen Anzahl an Produkten, die nicht identifiziert werden konnten.

Ein ebenfalls erhaltener rot-gelber Rückstand wurde dünnschichtchromatographisch mit Dichlormethan:Methanol:Ammoniak = 80:8:1 untersucht, zeigte dabei jedoch eine Vielzahl größtenteils fluoreszierender Spots mit sehr kleinen Unterschieden der  $R_f$ -Werte. Ein ähnliches Ergebnis wurde bereits bei der Reduktion von 4-Nitro-1,2-phenylendiamin (**42**) beobachtet (**Abschnitt 5.1**) und könnte auf eine Überreduktion und die Bildung von Phenazinen<sup>[424,425]</sup> oder anderen dort besprochenen Nebenprodukten hinweisen.

### 5.2.1 Fazit zu den Versuchen der Reduktion von 12-Nitrobenzocyclen (**37**) zum Azobisbenzocyclen (**33**)

Bisher waren die Versuche, Nitrobenzocyclen (**37**) zum Azobenzol **33** zu reduzieren, nicht erfolgreich. Wie die Versuche der Reduktion mit D-Glucose andeuten, scheint mit der richtigen Kombination aus Reduktionsmittel, Base, Temperatur und Reaktionszeit die Bildung des Azobenzols **33** möglich zu sein. Aufgrund der geringen Ausbeuten in den vorhergehenden Stufen (**Abschnitte 4.6.3** und **4.7.1**) konnte im Rahmen dieser Arbeit jedoch keine Optimierung der Reaktionsparameter durchgeführt werden.

## 5.3 Schützen der Aminogruppen für die Reduktion zum Azobenzol

Um Konkurrenzreaktionen bei der Reduktion der Nitrogruppen zur Azogruppe zu verhindern und um den Aufbau der Azogruppe über alternative Wege zu ermöglichen, müssen die Aminogruppen geschützt werden. Durch die Arbeiten von BUCHHEIM-STEHN<sup>[209]</sup> ist bereits bekannt, dass acetylgeschütztes Nitrophenylendiamin mit Blei in einer Kugelmühle nicht zum geschützten Tetraaminoazobenzol reagiert. Stattdessen führt die Umsetzung zu einem Gemisch aus der Ausgangsverbindung und Polymer. Zudem lassen sich einige Reduktionsmethoden nicht verwenden, da die Amide unter den benötigten Bedingungen nicht stabil sind.<sup>[279,330,331]</sup>

Aus diesem Grund wurde untersucht, ob andere Schutzgruppen die Reduktion zweier Nitrogruppen zu einer Azogruppe zulassen, ohne zu signifikanten Mengen an Nebenprodukten zu führen.

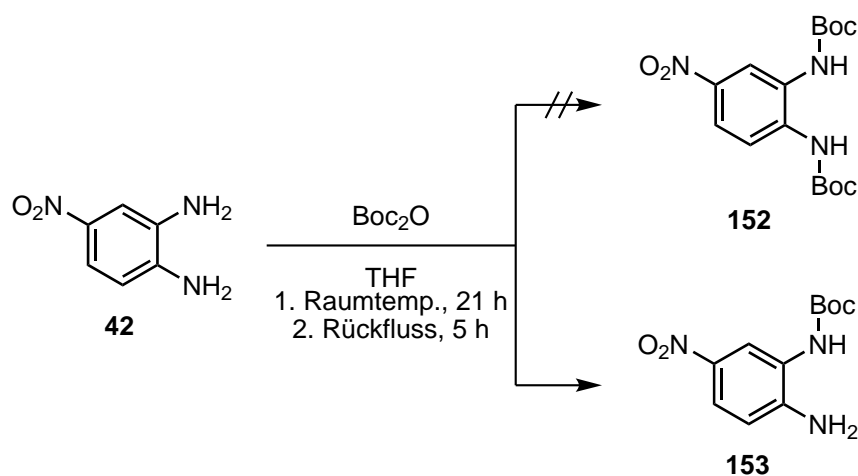
### 5.3.1 Boc-Schätzung von 4-Nitro-1,2-phenylendiamin (**42**)

Die Boc-Schätzung der Aminogruppen von 4-Nitro-1,2-phenylendiamin (**42**) sollte ausreichen, um die Bildung von Azobenzolen zu ermöglichen. So konnten MIYAMURA *et al.*<sup>[426]</sup> ein Azobenzol, welches ein Boc-geschütztes Amin in der Seitenkette enthielt, durch die Oxidation eines Amins mit Sauerstoff und Kupfer(I)chlorid in Pyridin herstellen. OSORIO-PLANES *et*

al.<sup>[427]</sup> setzten einfach Boc-geschütztes Phenylendiamin in einer BAEYER-MILLS-Reaktion mit einem Nitrosoaromaten zu einem *ortho*-Boc-Aminoazobenzol um.

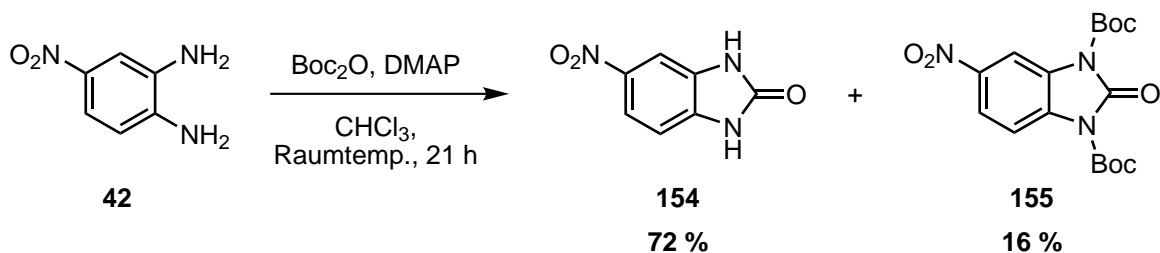
Im Fall des Nitrophenylendiamins **42** müssen zunächst beide Aminogruppen geschützt werden, bevor weitere Reaktionen zum Aufbau der Azofunktion durchgeführt werden können, um die im vorherigen Abschnitt beschriebenen Nebenreaktionen zu verhindern.

Die Schützung mit Di-*tert*-butyldicarbonat in trockenem Tetrahydrofuran unter Rückfluss lieferte jedoch lediglich das einfach geschützte Produkt **153** (**Abb. 5.12**). Dieses Ergebnis ist auf die geringe Nukleophilie der Aminogruppe in *para*-Position zur Nitrogruppe zurückzuführen.



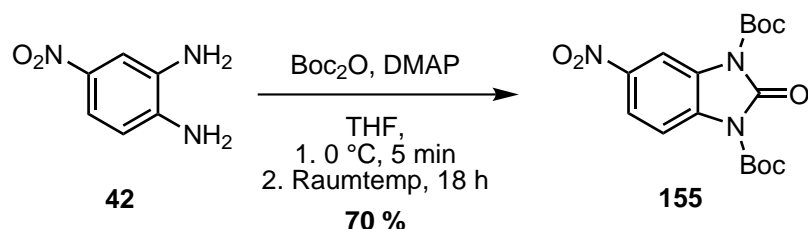
**Abb. 5.12:** Die Schützung von Nitrophenylendiamin **42** mit Di-*tert*-butyldicarbonat in Tetrahydrofuran (THF) unter Rückfluss lieferte nur das einfach geschützte Produkt **153** und nicht das zweifach geschützte Amin **152**.

Da die Boc-Schützung beider Aminogruppen nicht erfolgreich war, wurde die stufenweise Umsetzung nach BASEL und HASSNER<sup>[348]</sup> zum vierfach Boc-geschützten Produkt nicht untersucht. Die Umsetzung mit Di-*tert*-butyldicarbonat unter Zugabe von DMAP lieferte jedoch, wie beschrieben,<sup>[348]</sup> das Harnstoffderivat **154** sowie das zweifach geschützte Harnstoffderivat **155** in Ausbeuten von 72 % beziehungsweise 16 % (**Abb. 5.13**).



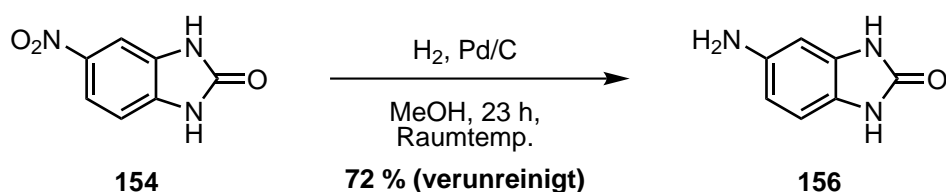
**Abb. 5.13:** Die Umsetzung von 4-Nitro-1,2-phenylendiamin (**42**) mit Di-*tert*-butyldicarbonat und DMAP in Chloroform bei Raumtemperatur führte zur Bildung des Nitrobenzimidazolons **154** sowie des zweifach Boc-geschützten Derivats **155**.

Durch eine Erhöhung der relativen Menge Di-*tert*-butyldicarbonat von 4.3 auf 8.0 Äquivalente bei gleichzeitiger Verringerung der Menge DMAP von 0.5 auf 0.02 Äquivalente sowie der Temperatur bei Zugabe auf 0 °C, wurden in Tetrahydrofuran 70 % des zweifach geschützten Harnstoffderivats **155** erhalten (**Abb. 5.14**).



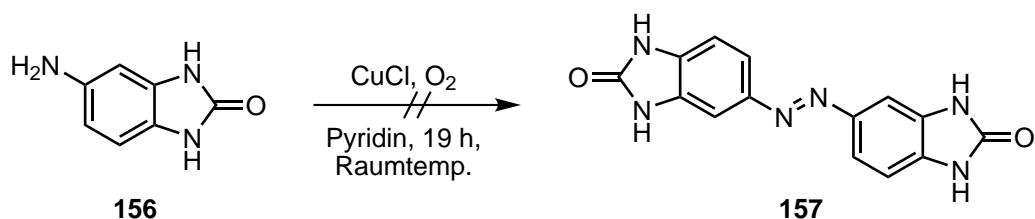
**Abb. 5.14:** Die Anpassung der Reaktionsparameter bei der Umsetzung von 4-Nitro-1,2-phenylen-diamin (**42**) mit Di-*tert*-butyldicarbonat und DMAP führte zur bevorzugten Bildung des doppelt Boc-geschützten Dihydro-Benzimidazolons **155**.

Das ungeschützte 1,3-Dihydrobenzimidazolone **154** wurde mit Wasserstoff an Palladium auf Aktivkohle in Methanol zum Amin **156**<sup>[428]</sup> reduziert (**Abb. 5.15**). Es wurde ein weißer Feststoff in einer Ausbeute von 72 % erhalten, welcher allerdings noch eine Verunreinigung enthielt, die nicht abgetrennt werden konnte.



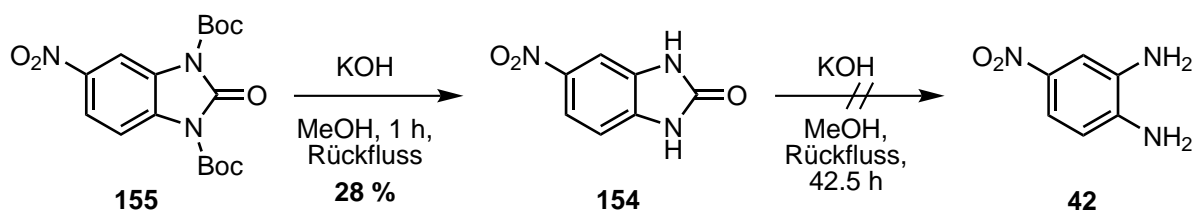
**Abb. 5.15:** Die Reduktion von 5-Nitro-1,3-dihydrobenzimidazolone (**154**) mit Wasserstoff an Palladium auf Aktivkohle lieferte nur verunreinigtes Amin **156** in einer Ausbeute von 72 %.

Eine anschließende Oxidation mit Luftsauerstoff und Kupfer(I)chlorid in Pyridin bei Raumtemperatur lieferte nicht das Azobenzol **157** (**Abb. 5.16**). Unter den Bedingungen findet vermutlich bevorzugt die Oxidation des Dihydro-Benzimidazolons **156** zum Benzimidazolone statt.



**Abb. 5.16:** Die Oxidation des Amins **156** mit Kupfer(I)chlorid und Luftsauerstoff in Pyridin zum Azobenzol **157** war nicht erfolgreich.

Versuche, aus den Harnstoffderivaten **155** beziehungsweise **154** das zweifach Boc-geschützte Amin **152** oder das freie Amin **42** zurückzugewinnen, schlugen fehl (**Abb. 5.17**). Die Umsetzung des geschützten Benzimidazolons **155** mit zehn Äquivalenten Kaliumhydroxid führte zur Abspaltung der Boc-Schutzgruppen und lieferte das ungeschützte Derivat **154** in einer Ausbeute von 28 %. Dieses wiederum konnte selbst unter Rückfluss mit zehn bis 71 Äquivalenten Kaliumhydroxid in Methanol nicht in das freie Amin **42** überführt werden.

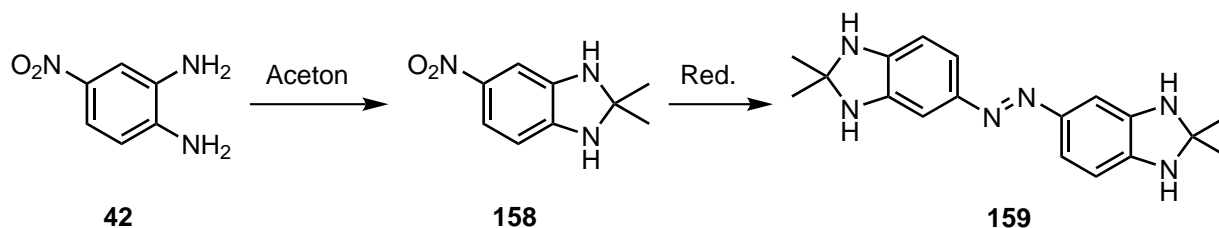


**Abb. 5.17:** Die Umsetzung des geschützten Benzimidazolons **155** mit Kaliumhydroxid in Methanol führte unter Rückfluss zur Abspaltung der Boc-Gruppen. Das ungeschützte 1,3-Dihydrobenzimidazol **154** konnte selbst nach langer Reaktionszeit mit einem großen Überschuss Kaliumhydroxid zurückgewonnen werden.

Ein Versuch, das Harnstoffderivat **154** mit konzentrierter Salzsäure zu hydrolysieren war ebenfalls nicht erfolgreich. Ebenso wenig konnte durch Deprotonierung des 1,3-Dihydrobenzimidazolons **154** mit Natriumhydrid und anschließender Umsetzung mit 1,2-Dichlorethan<sup>[429]</sup> ein alkylsubstituiertes Derivat erhalten werden, welches anschließend nach ZINNER und SPANGENBERG<sup>[430]</sup> hätte gespalten werden können. Damit erwies sich die Benzimidazolone-Gruppe als Schutzgruppe ungeeignet.

### 5.3.2 Amination von 4-Nitro-1,2-phenyldiamin (**42**) mit Aceton

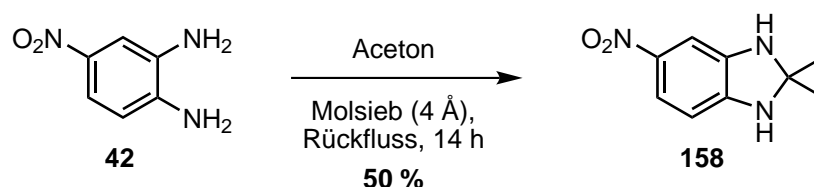
Als eine alternative Möglichkeit, 4-Nitro-1,2-phenyldiamin (**42**) für die Reduktion zu einem Azobenzol zu schützen, wurde die Umsetzung zum Aminoal 158 untersucht (**Abb. 5.18**).



**Abb. 5.18:** Plan zur Umsetzung des Nitrophenyldiamins **42** zum Aminoal **158** als mögliche geschützte Ausgangsverbindung für die Reduktion zum Azobenzol **159**.

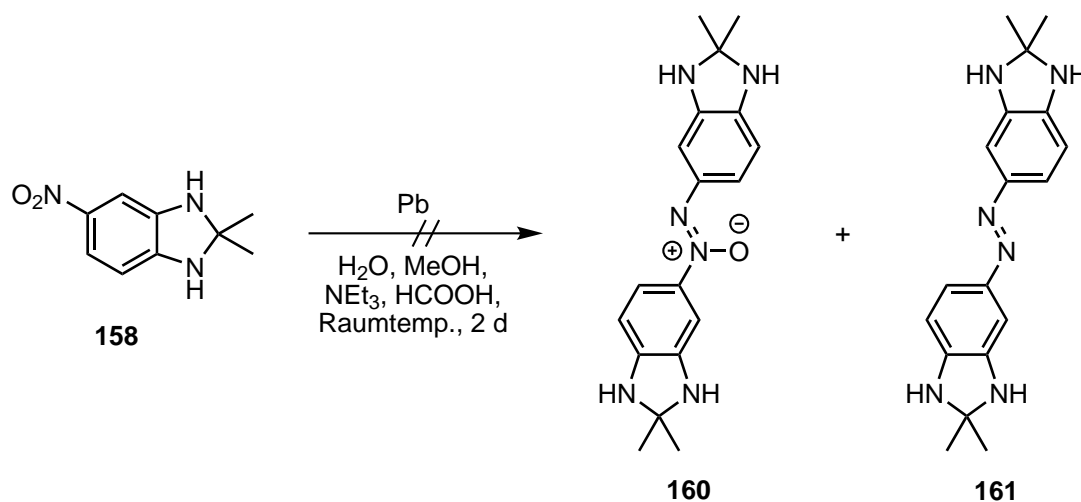
Die Umsetzung von Nitrophenyldiamin **42** mit refluxierendem Aceton über Molekularsieb lieferte das Aminoal **158** in einer Ausbeute von 50 % (**Abb. 5.19**). Auch bei der Zugabe von

Trifluoressigsäure (0.37 Äquivalente) war das Aminoal **158** laut Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie das Hauptprodukt, allerdings lieferte die säulenchromatographische Aufreinigung in diesem Fall nur Mischfraktionen.



**Abb. 5.19:** In siedendem Aceton reagiert das Diamin **42** über Molsieb bevorzugt zum Aminoal **158**, welches in einer Ausbeute von 50 % isoliert werden konnte.

Die Reduktion des Aminoals **158** mit Bleipulver in einem Gemisch aus Wasser, Methanol, Triethylamin und Ameisensäure sollte das Azoxybenzol **160** und das Azobenzol **161** liefern.<sup>[431]</sup> Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung konnte zwar ein Produkt in geringer Menge isoliert, jedoch nicht eindeutig mittels NMR- und Massenspektren identifiziert werden (**Abb. 5.20**).



**Abb. 5.20:** Die Reduktion des Aminoals **158** mit Bleipulver zur Azoxyverbindung **160** oder zum Azobenzol **161** lieferte kein eindeutig identifizierbares Produkt.

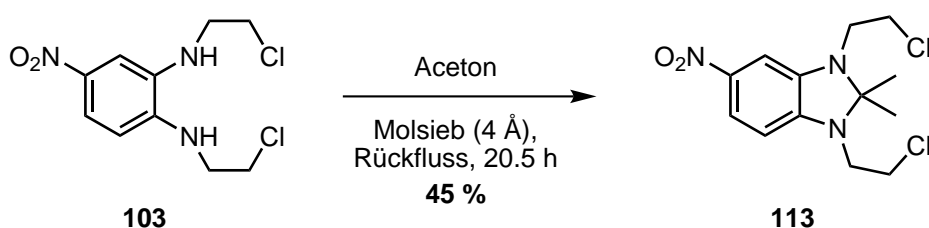
Das Massenspektrum deutete auf die Bildung von Azo- und Azoxy Spezies hin, aber auch darauf, dass es zu ungewollten Nebenreaktionen an den freien NH-Gruppen der Aminoale gekommen sein könnte. So ist bekannt, dass sich Aminoale zu Benzimidazolen oxidieren lassen,<sup>[432–435]</sup> was unter den gegebenen Bedingungen bereits durch die Anwesenheit von Luftsauerstoff im Verlauf der Reaktion oder bei der Aufarbeitung erfolgt sein könnte. Diese Probleme lassen sich umgehen, wenn ein vollständig substituiertes Aminoal ohne NH-Gruppen bei der Reduktion eingesetzt wird.

### 5.3.3 Aminalbildung von

#### *N,N'*-(4-Nitro-1,2-phenylen)bis(2-chlorethylamin) (**103**) mit Aceton

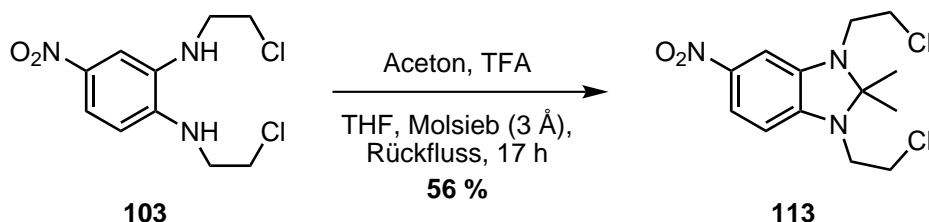
Eine Möglichkeit, ein Aminoal mit weiteren Substituenten am Stickstoff herzustellen, ist die Bildung eines Aminoals mit dem Bis-Chlorethylamin **103**. Dieses konnte bereits im Rahmen einer FINKELSTEIN-Reaktion in hoher Ausbeute erhalten werden (s. **Abschnitt 4.9.2**).

Allerdings konnte bei der gezielten Synthese zunächst kein Produkt **113** erhalten werden, als das Bis-Chlorethylamin **103** mit Molekularsieb (3 Å) für 16.5 Stunden bei Raumtemperatur unter Stickstoffatmosphäre in Aceton gerührt wurde. Ein Einfluss von Natriumiodid auf die Aminoalbildung konnte in einem weiteren Versuch ausgeschlossen werden. Ebenso konnte keine Produktbildung bei der Verwendung von Molekularsieb mit einer Porengröße von 4 Å beobachtet werden. Wurde das Amin **103** dagegen für 20.5 Stunden über Molekularsieb der Porengröße 3 Å unter Stickstoffatmosphäre und Rückfluss mit Aceton umgesetzt, bildete sich das Aminoal mit einer Ausbeute von 45 % (s. **Abb. 5.21**).



**Abb. 5.21:** Die Umsetzung des Bis-Chlorethylamins **103** zum Aminoal **113** gelang in refluxierendem Aceton über Molekularsieb mit einer Ausbeute von 45 %.

Die Aminoalbildung kann durch die Zugabe von Säure katalysiert werden.<sup>[436–439]</sup> Laut Literatur liefern Umsetzungen von *N*-substituierten Phenylendiamin-Derivaten mit Aceton Ausbeuten von bis zu 87 %.<sup>[436–438]</sup>



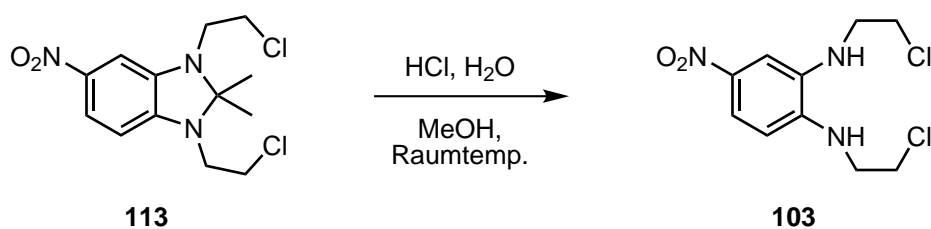
**Abb. 5.22:** Die Bildung des Aminoals **113** mit 59 Äquivalenten Aceton in siedendem Tetrahydrofuran (THF) über Molekularsieb führte nach Zugabe von zehn Tropfen Trifluoressigsäure (TFA) zu einer Ausbeute von 56 % mit 2 % des Diamins **103**.

Die Katalyse mit Trifluoressigsäure führte nach 17 Stunden unter Rückfluss in trockenem Tetrahydrofuran zu einer Ausbeute von 56 % (**Abb. 5.22**). Das nach Säulenchromatographie

und anschließender Umrkristallisation aus Ethanol erhaltene Aminoal 113 enthielt jedoch noch einen geringen Anteil der Ausgangsverbindung 103.

Bemerkenswert ist, dass die gezielte Aminoalbildung stets eine geringere Ausbeute lieferte als beim Versuch der FINKELSTEIN-Reaktion (**Abschnitt 4.9.2**) und teilweise gar kein Produkt isoliert werden konnte. Faktoren, welche die Aminoalbildung maßgeblich beeinflussen können, sind der Wassergehalt der Lösung, die Protonenkonzentration sowie die Menge an Verunreinigungen im Aceton, zum Beispiel durch Aldolkondensation. Zudem kann auch ein Einfluss der Aktivität beziehungsweise der Oberfläche des Molsiebs eine Rolle spielen.

Die Spaltung des Aminoals 113 gelingt bereits bei Raumtemperatur mit Salzsäure in Methanol. Allerdings war die Reaktion bei der Verwendung von verdünnter Salzsäure so langsam, dass sie nach drei Tagen noch nicht vollständig war. Die Zugabe von konzentrierter Salzsäure führte schließlich dazu, dass das freie Amin 103 säulenchromatographisch isoliert werden konnte (**Abb. 5.23**). Somit eignet sich Aceton als säurelabile Schutzgruppe für Reaktionen an *o*-Phenylendiaminen.



**Abb. 5.23:** Das Aminoal 113 lässt sich mit konzentrierter Salzsäure in Methanol bei Raumtemperatur spalten.

## 5.4 Azobenzol-Synthese mit Aminoal-Schutzgruppe

Da sich in den Versuchen, das Tetraaminoazobenzol 38 aus 4-Nitro-1,2-phenyldiamin (42) herzustellen, diverse Nebenprodukte gebildet haben (**Abschnitt 5.1**), ist es ein lohnenswerter Versuch, das Aminoal 113 zu reduzieren. Allerdings ist hier zu beachten, dass es bei den Reduktionen mit Zink oder D-Glucose in basischen Lösungen zu einer nukleophilen Substitution der Chloride durch Hydroxid oder zur Eliminierung von HCl kommen kann. Bei der Verwendung von Lithiumaluminiumhydrid ist es dagegen möglich, dass die Chlorethylsubstituenten zu Ethylsubstituenten reduziert werden.<sup>[330]</sup> Um die Stabilität des Aminoals unter den reduktiven Bedingungen zu überprüfen, eignet sich das Bis-Chlorethyl-Derivat 113 jedoch trotz dieser Einschränkungen als Modellsystem.

Beim Versuch der Reduktion des Aminoals 113 mit drei Äquivalenten Lithiumaluminiumhydrid unter Rückfluss in trockenem Tetrahydrofuran konnte nach 23 Stunden lediglich die Ausgangsverbindung 113 zurückgewonnen werden. Eine Erhöhung der Menge Lithiumalu-

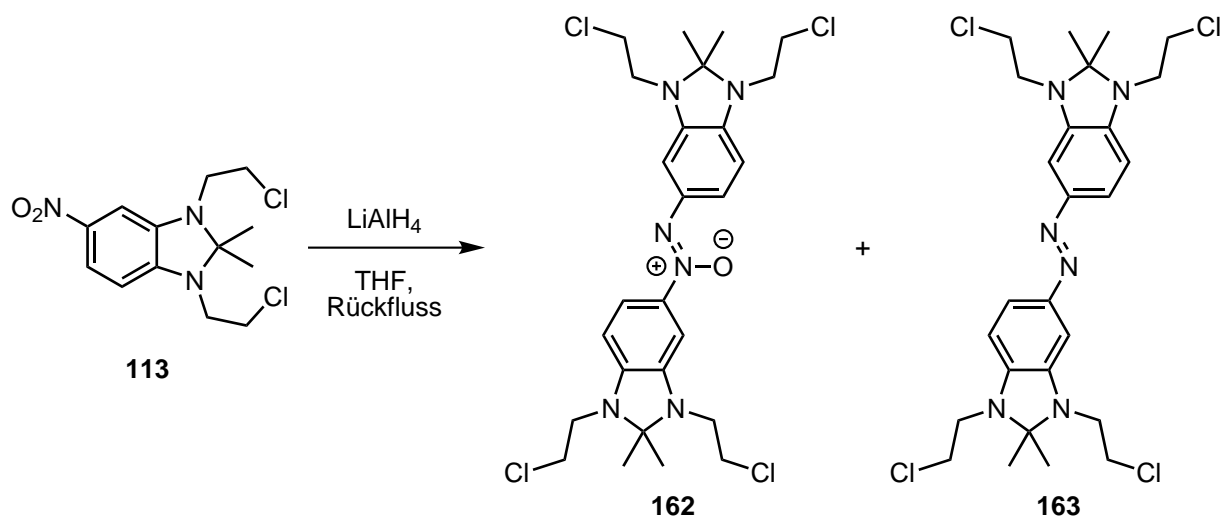


miniumhydrid auf zehn Äquivalente sorgte dafür, dass bei der Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie (Dichlormethan) nach 21 Stunden ein intensiv violetter Spot ( $R_f = 0.54$ ) sowie ein roter Spot ( $R_f = 0.48$ ) auf eine Umsetzung hinwiesen. Nach der Zugabe von Methanol und Filtration über Celite® konnten durch eine säulenchromatographische Aufreinigung an Kieselgel mit Dichlormethan ein roter sowie ein orangeroter Feststoff erhalten werden.

Für den roten Feststoff konnte anhand eines Vergleichs der  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren ausgeschlossen werden, dass es sich dabei um das Aminoal **113** beziehungsweise das entschützte Diamin **103** handelt. Eine Identifizierung dieser Verbindung war jedoch nicht möglich.

Der orangerote Feststoff ( $R_f = 0.23$ ) wies einen doppelten aromatischen Signalsatz auf. In diesem Bereich traten Verschiebungen von 0.31 ppm (4,4'-*H*) und 0.10 ppm (6,6'-*H*) auf. Die Signale der 7- beziehungsweise 7'-Protonen waren um 0.09 ppm gegeneinander verschoben. Darüber hinaus konnte eine Verschiebung von 0.03 ppm der  $\text{CH}_3$ -Signale beobachtet werden. Es handelt sich bei dem so erhaltenen Produkt um die Azoxyverbindung **162**, wie das Massenspektrum bestätigte.

Die Reduktion des Nitroaminals **113** mit 12.1 Äquivalenten Lithiumaluminiumhydrid wurde für 21.5 Stunden in Tetrahydrofuran unter Rückfluss durchgeführt (**Abb. 5.24**). Nach säulenchromatographischer Aufreinigung wurde der Rückstand in Diethylether gelöst und in der Kälte auskristallisiert.



**Abb. 5.24:** Die Reduktion des Aminoals **113** mit 12.1 Äquivalenten Lithiumaluminiumhydrid lieferte nach 21.5 Stunden in siedendem Tetrahydrofuran (THF) das geschützte Azobenzol **163** in einer Ausbeute von 5 %. In einem anderen Versuch konnte mit 10 Äquivalenten Lithiumaluminiumhydrid und 21 Stunden Rühren unter Rückfluss die Azoxyverbindung **162** erhalten werden.

Im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum in  $\text{CD}_3\text{CN}$  zeigte sich das erwartete Muster für einen 1,2,4-substituierten Aromaten mit Verschiebungen von 7.13 ppm (Dublett von Dubletts), 6.78 ppm

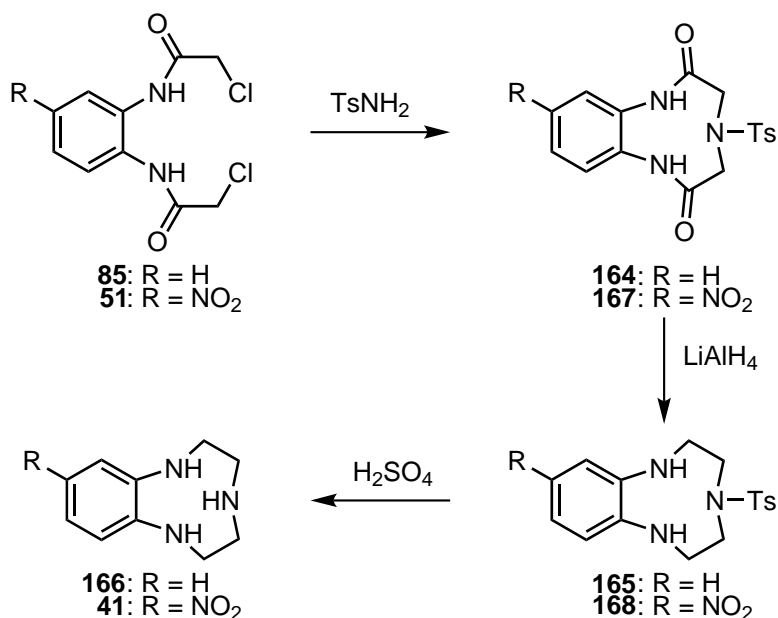
( $^4J$ -Dublett) und 6.36 ppm ( $^3J$ -Dublett). Im Bereich von 3.76 ppm bis 3.47 ppm liegen die Signale der CH<sub>2</sub>-Gruppen der Chlorethylsubstituenten. Die Methylgruppen des Amins konnten bei 1.40 ppm verortet werden. Das Verhältnis der Integrale betrug 1:1:1:4:4:6. Durch ein hochaufgelöstes Massenspektrum konnte schließlich die Bildung des Azobenzols **163** bestätigt werden. Die Ausbeute betrug 5 %.

Die erfolgreiche Synthese des aminalsgeschützten Azobenzols **163** eröffnet eine Möglichkeit für die Darstellung des Azobisbenzocyclens **33**. Diese könnte über die Reduktion eines bisaminalgeschützten Nitrobenzocyclens erfolgen, welches entweder bereits als Templat für den Ringschluss verwendet werden kann (**Abschnitt 4.13**) oder aus dem Nitrobenzocyclen **37** hergestellt werden kann (**Abschnitt 4.13**). Für beide Reaktionen müssen allerdings noch die idealen Reaktionsbedingungen ermittelt werden.

## Aufbau von 9-Nitrobenzotriazacyclononan (41)

## 6.1 Versuche zur Synthese von Benzotriazacyclononan-Einheiten

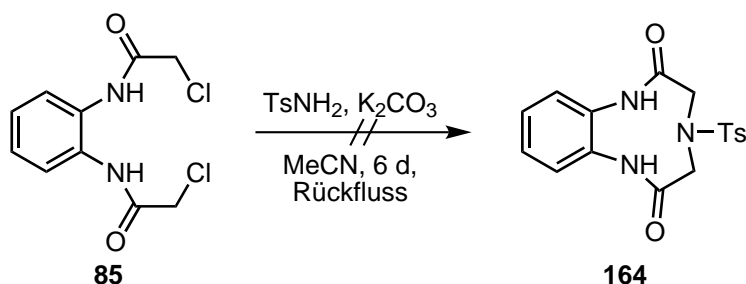
Die Synthese von Benzotriazacyclononanen (**41** und **166**) kann analog zum Nitrobenzocyclen **37** aus den Bis-Chloracetamiden **51** und **85** erfolgen (**Abb. 6.1**, vgl. **Abschnitte 4.5** und **4.6**).<sup>[440]</sup> Die Umsetzung der Diamide **51** und **85** ist nach PULACCHINI und WATKINSON<sup>[252]</sup> mit Tosylamid möglich. Durch eine zweifache nukleophile Substitution werden die tosylgeschützten Benzotriazacyclononan-Dione **164** und **167** (oder nach Umamidierung<sup>[440]</sup> die 2,5-Dione) gebildet. Diese lassen sich anschließend reduzieren<sup>[279,330]</sup> und entschützen.<sup>[250,251,269,279,280,441,442]</sup> wodurch die freien Amine **41** und **166** erhalten werden.



**Abb. 6.1:** Mögliche Synthesen von Benzotriazacyclononan (**166**) und 9-Nitrobenzotriazacyclononan (**41**) ausgehend von den Chloracetamiden **51** und **85**.

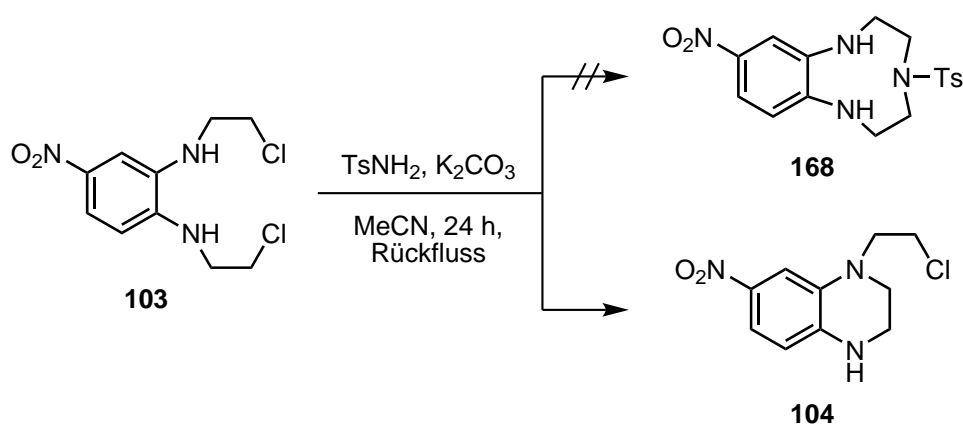
Da schon bei der Synthese von 12-Nitrobenzocyclen-2,9-dion (**52**) aus dem Bis-Chloracetamid **51** das unnitrierte Amid **85** erfolgreich als Testverbindung eingesetzt wurde (**Abschnitt 4.5**), war es naheliegend, auch bei der Benzotriazacyclononan-Synthese damit zu beginnen. Die Chloracetamide ermöglichen eine schnelle Substitutionsreaktion<sup>[328]</sup> und sollten im Gegensatz zur in **Abschnitt 4.6.4** beschriebenen Reaktion mit Ethylendiamin (**44**) nicht durch das Tosylamid gespalten werden. Andererseits muss damit gerechnet werden, dass die Carbonylgruppe aufgrund der Bindungswinkel und Konjugation für eine geringe Flexibilität sorgt. Diese Einschränkung kann dazu führen, dass die Bildung des neungliedrigen Ringes energetisch ungünstig wird. Zudem ist aufgrund des elektronenziehenden Substituenten im Tosylamid davon auszugehen, dass die Reaktion langsamer abläuft, als sie es mit Ethylendiamin (**44**) getan hat.

Für die Umsetzung des Bis-Chloracetamids **85** mit Tosylamid wurde die Vorschrift von PULACCHINI und WATKINSON<sup>[252]</sup> als Vorlage genommen. Nach sechs Tagen unter Rückfluss in Acetonitril mit Kaliumcarbonat als Base konnte allerdings kein Produkt isoliert werden (**Abb. 6.2**). Im Rahmen der Aufarbeitung kam es während einer Neutralisation zur Zersetzung des Rohprodukts.



**Abb. 6.2:** Nach sechs Tagen unter Rückfluss konnte bei der Umsetzung des Amids **85** mit Tosylamid mit Kaliumcarbonat in Acetonitril kein Produkt (**164**) isoliert werden.

Eine Umsetzung des Bis-Chlorethylamins **103** mit Tosylamid könnte durch die größere Flexibilität der Seitenketten zu einer besseren Bildung des neungliedrigen Ringes führen. Allerdings zeigte sich bereits beim Versuch der Synthese von 12-Nitrobenzocyclen (**37**), dass die Reaktivität der Chlorethylsubstituenten im Vergleich zum Chloracetamid **51** deutlich verringert ist, und es bei höheren Temperaturen bevorzugt zu einer intramolekularen Sechsringbildung kommt (**Abschnitt 4.9**). So entstand auch bei der Umsetzung mit Tosylamid nach 24 Stunden unter Rückfluss das Nitrobenzopiperazin **104**. Das tosylierte Nitrobenzotriazacyclononan **168** konnte dagegen nicht nachgewiesen werden (**Abb. 6.3**).



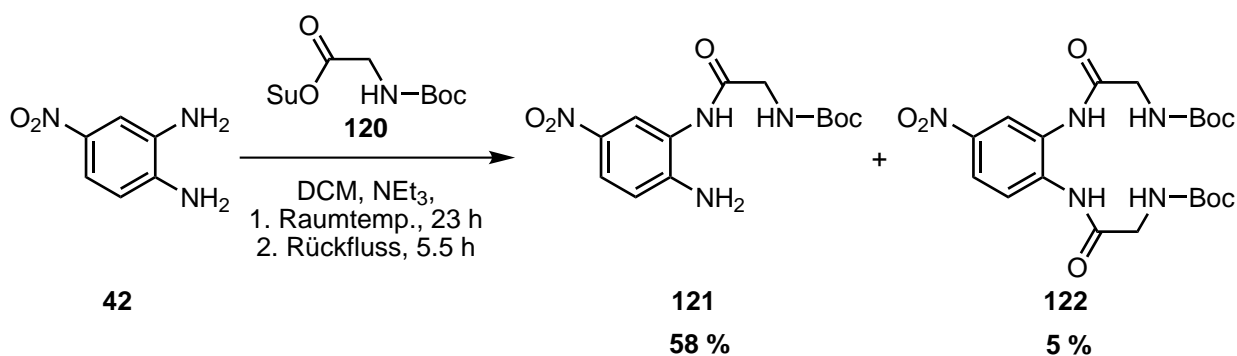
**Abb. 6.3:** Die Reaktion des Bis-Chlorethylamins **103** mit Tosylamid führte zur Bildung des Benzopiperazins **104**, während keine Bildung des Benzotriazacyclononans **168** nachgewiesen werden konnte.

## 6.2 Versuche der Synthese von 9-Nitrobenzotriazacyclononan (**41**) aus dem Boc-Glycinamid **121**

Die Bildung von Sechsringen lässt sich wiederum verhindern, wenn eine andere Strategie zum Aufbau des TACN-Rings verwendet wird. Dabei kann man sich die unterschiedliche Reaktivität der Aminogruppen von 4-Nitro-1,2-phenyldiamin (**42**) zunutze machen. So hatte sich bei den Versuchen, das Boc-geschützte Bisglycin-Derivat **122** über den NHS-Aktivester **120** herzustellen (**Abschnitt 4.10.1**) gezeigt, dass sich fast ausschließlich das einfach substituierte Derivat **121** bildet.

### 6.2.1 Synthese des Boc-Glycinamids **121**

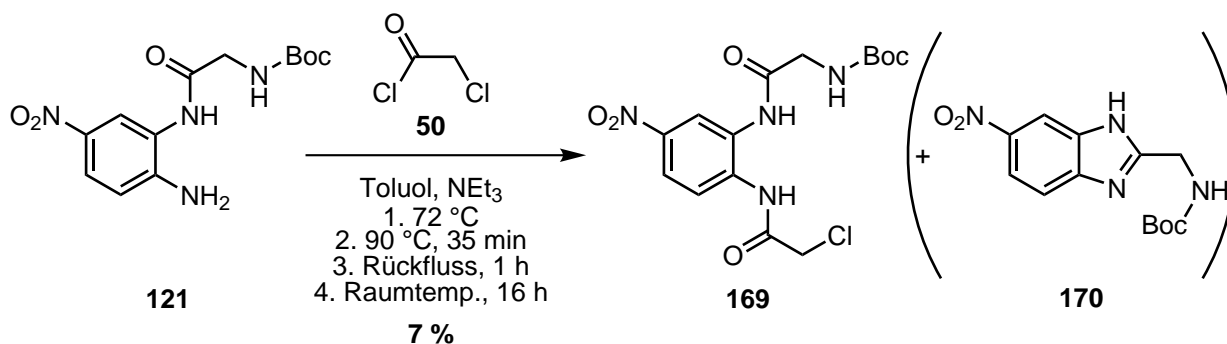
Die gezielte Synthese des einfach substituierten Produkts **121** mit einem geringen Überschuss des Aktivesters **120** (1.1 Äquivalente) und Triethylamin in trockenem Dichlormethan wurde zunächst bei Raumtemperatur und anschließend für fünfeinhalb Stunden unter Rückfluss durchgeführt (**Abb. 6.4**). Trotz des Überschusses des Aktivesters **120** konnten fast 23 % des Nitrophenyldiamins **42** säulenchromatographisch zurückgewonnen werden. Insgesamt wurden durch mehrere anschließende Fällungen 58 % des Monoglycins **121** erhalten. Zudem konnten noch 5 % des zweifach substituierten Produkts **122** gewonnen werden.



**Abb. 6.4:** Die gezielte Synthese des Boc-Glycin-Derivats **121** durch die Umsetzung von 4-Nitro-1,2-phenyldiamin (**42**) mit 1.1 Äquivalenten Aktivester **120** und Triethylamin in Dichlormethan (DCM) erzielte Ausbeute von 58 %. Gleichzeitig konnten 5 % des zweifach substituierten Diamins **122** erhalten und 23 % des Edukts (**42**) zurückgewonnen werden.

### 6.2.2 Zweitsubstitution mit Chloressigsäurechlorid (**50**)

Das Boc-Glycin-Derivat **121** besitzt immer noch die zweite, unsubstituierte Aminogruppe am Aromaten. Um diese zu substituieren sind harschere Reaktionsbedingungen nötig. Bei der Synthese des Bis-Chloracetamids **51** erfolgte die Zugabe bei 65 °C in Toluol mit anschließendem Rühren unter Rückfluss (s. **Abschnitt 4.6.2**). Die Reaktion eines Amins mit einem Säurechlorid verläuft unter Bildung von Chlorwasserstoff. Um zu verhindern, dass es dadurch zu einer Entschützung der Boc-Schutzgruppe kommt, ist es zweckmäßig die Reaktion unter Zusatz einer geeigneten Base durchzuführen. In der Literatur wird dafür häufig Triethylamin eingesetzt.<sup>[327]</sup>



**Abb. 6.5:** Das gemischte Diamid **169** konnte durch Umsetzung des Boc-Glycins **121** mit Chloressigsäurechlorid (**50**) und Triethylamin in Toluol in einer Ausbeute von 7 % erhalten werden. Massenspektrometrisch konnte das Benzimidazol **170** als Nebenprodukt nachgewiesen werden.

Der Versuch, das gemischte Diamid **169** herzustellen, erfolgte aus diesem Grund mit Triethylamin in Toluol (**Abb. 6.5**). Dazu wurde das Boc-Glycin-Derivat **121** mit vier Äquivalenten Triethylamin in Toluol vorgelegt und bei 72 °C mit Chloracetylchlorid (**50**) in Toluol

versetzt. Anschließend wurde in zwei Schritten bis zum Rückfluss erhitzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Aufarbeitung und Extraktion wurde das Rohprodukt mehrfach säulenchromatographisch aufgereinigt. Schließlich konnte das gemischte Diamid **169** in einer Ausbeute von 7 % erhalten werden. In Pyridin kam es unter Rückfluss dagegen vermutlich zu einer Zersetzung.

Die geringe Ausbeute rührt daher, dass bei der Reaktion viele Nebenprodukte gebildet wurden und das gemischte Amid **169** somit schwierig zu isolieren war. In den MALDI-Spektren der Fraktionen nach dem ersten säulenchromatographischen Aufreinigungsschritt konnten neben dem Diamid **169** ebenfalls schwache Peaks identifiziert werden, die von der Ausgangsverbindung **121** herrühren. Darüber hinaus war in den meisten Fraktionen ein intensives Signal bei  $\frac{m}{z} = 293$  zu sehen. Dieses Signal konnte der protonierten Form des Benzimidazols **170** zugeordnet werden, welches sich unter Wasserabspaltung aus dem Edukt **121** bilden kann.

## 6.3 Fazit zu den Synthesen der Benzotriazacyclononan-Vorstufen

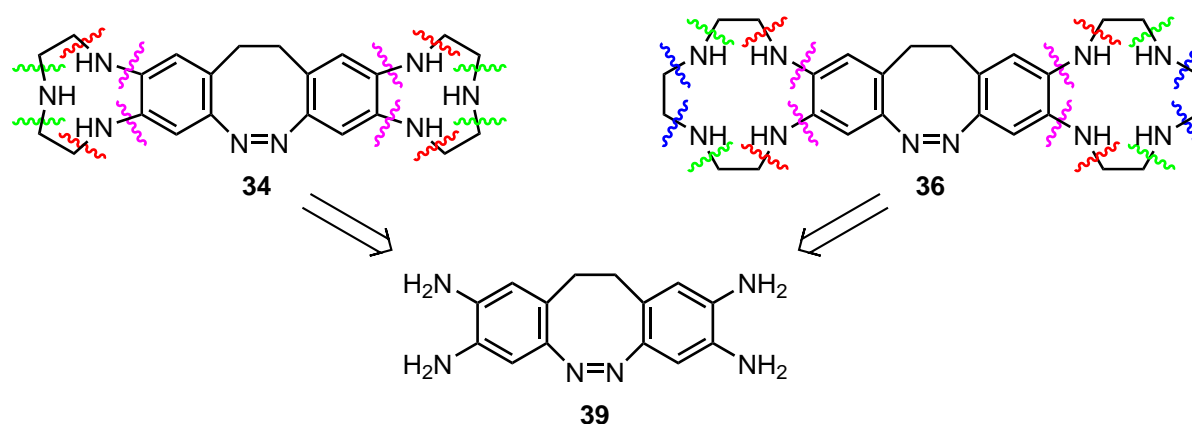
Um die Benzimidazolbildung zurückzudrängen, können einige Anpassungen der Reaktionsbedingungen vorgenommen werden. Zunächst kann die Zugabe des Chloressigsäurechlorids (**50**) bei niedrigeren Temperaturen, zum Beispiel Raumtemperatur<sup>[443]</sup> oder 0 °C,<sup>[386]</sup> durchgeführt werden. Zusätzlich erscheint es sinnvoll, eine größere Menge Base zu verwenden, um bereits geringste Mengen Säure zu neutralisieren. Die Verwendung einer anderen Base kann weitere Vorteile bei der Reaktionsführung beziehungsweise der Aufarbeitung bringen. So stellt zum Beispiel Cäsiumcarbonat eine Alternative dar, welche bei der Amid-Synthese an Boc-geschützten Verbindungen eingesetzt wird.<sup>[444–446]</sup> Zudem findet es auch in palladiumkatalysierten Kreuzkupplungen in Toluol Verwendung.<sup>[447]</sup> Demzufolge sollte die Verwendung in Toluol im Rahmen dieser Umsetzung ebenfalls möglich sein.





# Diazocin als Schalteinheit für Rezeptoren

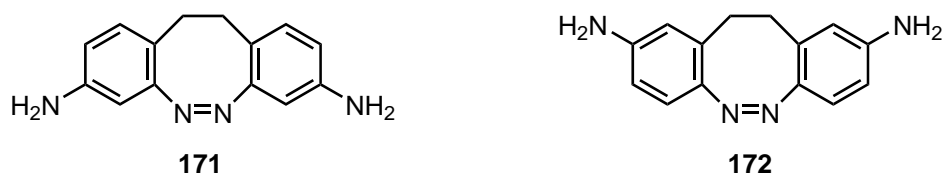
Die besseren Schalteigenschaften sowie die *cis-trans*-Isomerisierung von Diazocinen (**Abschnitt 1.5.5**) bieten gegenüber Azobenzolen (**Abschnitt 1.5.4**) Vorteile für die lichtgetriebene Anionenkondensation. Diese Vorteile werden allerdings durch eine aufwendige Synthese von geeignet substituierten Diazocinen erkauft. Für einen effektiven photoschaltbaren Rezeptor wird ein 2,3,8,9-Substitutionsmuster benötigt, da bei der Isomerisierung eines symmetrischen Diazocins die Abstandsänderung der Bindungsstellen in diesem Fall am größten ist. Als Grundstruktur eignet sich dafür das Tetraaminodiazocin **39** (s. **Abb. 7.1**, vgl. **Kapitel 3**).



**Abb. 7.1:** Die beiden Rezeptoren (**34** und **36**) mit Triazacyclononan- und Cyclen-Einheiten lassen sich auf eine gemeinsame Grundstruktur, das Tetraaminodiazocin **39** zurückführen.

## 7.1 Diaminodiazocine

Die Synthesen der Diaminodiazocine **171** und **172** mit Aminogruppen jeweils in *para*- beziehungsweise *meta*-Position zur Ethylenbrücke wurden bereits von den Arbeitsgruppen HERGES<sup>[97,212]</sup> und WOOLEY<sup>[448]</sup> veröffentlicht (**Abb. 7.2**). So konnten SELL *et al.*<sup>[97,212]</sup> zeigen, dass sich das acetylierte Derivat von **171** als molekulare Pinzette eignet, bei dem es bei Raumtemperatur in der *cis*-Konfiguration zu keiner Inversion auf der NMR-Zeitskala kommt. Für das Diaminodiazocin **171** diente das Ethylendianilin **173** als Ausgangsverbindung.



**Abb. 7.2:** Die von SELL *et al.*<sup>[97,212]</sup> beziehungsweise SAMANTA *et al.*<sup>[448]</sup> veröffentlichten Diaminodiazocine **171** und **172**.

Diese wurde zunächst mit Natriumnitrat und Schwefelsäure nitriert und anschließend mit D-Glucose<sup>[97,212]</sup> beziehungsweise Zink<sup>[409]</sup> zum Diazocin **171** reduziert.

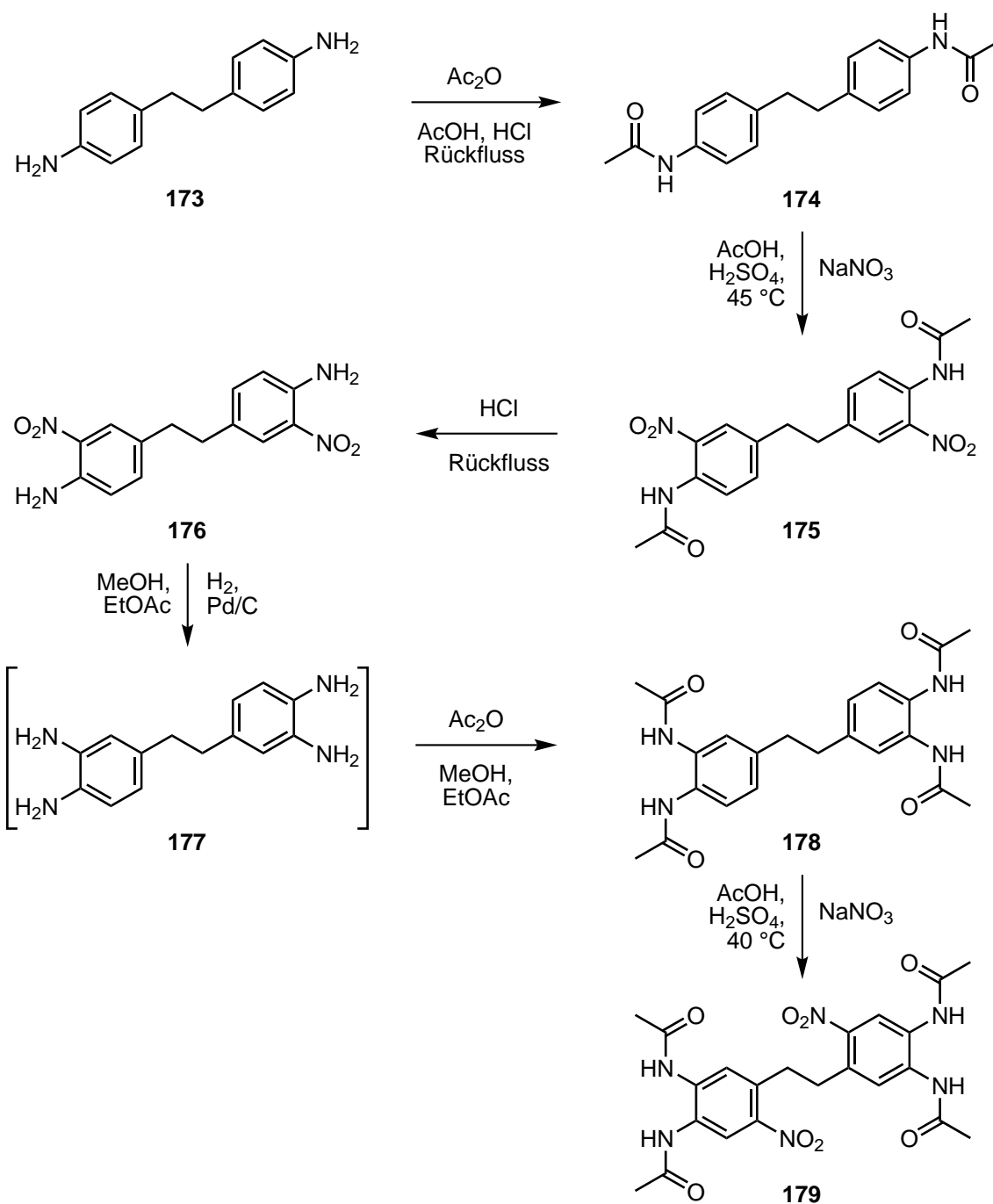
SAMANTA *et al.*<sup>[448]</sup> nutzten die geometrische Änderung von Diazocinen zur lichtgetriebenen Kontrolle der Konformation eines Peptids, welches sie mit dem Bis-Chloracetamid-Derivat von **172** verbrückten. Das Diaminodiazocin **172** wurde aus 3-Nitrobenzylbromid und 3-Nitrobenzaldehyd hergestellt. Der Aufbau der Ethylenbrücke erfolgte über eine WITTIG-Reaktion mit anschließender Reduktion mit Wasserstoff an Palladium auf Aktivkohle. Das so erhaltene Amin wurde mit Essigsäureanhydrid acetyliert und mit Kaliumnitrat und Schwefelsäure in Essigsäure nitriert. Der Aufbau der Azogruppe erfolgte durch die Reduktion nach PAUDLER, ZEIDLER und DUVAL,<sup>[208,405,448]</sup> die Entschützung mit Kaliumhydroxid in Methanol.

## 7.2 Versuche von SELL<sup>[97]</sup>

Neben der Synthese des Diaminodiazocins **171** untersuchte SELL<sup>[97]</sup> bereits Möglichkeiten zur Darstellung eines photoschaltbaren Rezeptors auf Diazocinbasis. Dafür identifizierte SELL ein auf dem Diaminodiazocin **171** basierendes Bis-DPA-Diazocin sowie die beiden auf dem Tetraaminodiazocin-Grundgerüst **39** aufbauenden Rezeptoren **34** und **36** mit anellierten Triazacyclononan- beziehungsweise Cyclen-Einheiten als geeignete Zielverbindungen. Für die Synthese der Diazocine **34**, **36** und **39** verfolgte SELL<sup>[97]</sup> mehrere Strategien:

1. den Aufbau der Rezeptoreinheiten vor dem Aufbau der Ethylenbrücke
2. den parallelen Aufbau des Substitutionsmusters an beiden Aryleinheiten bei bestehender Ethylenbrücke
3. die Funktionalisierung von Dibenzodiazocin.

Die zweite Strategie ging von 4,4'-Ethyldianilin (**173**) aus (**Abb. 7.3**).<sup>[97]</sup> In einer fünfstufigen Synthese konnte SELL<sup>[97]</sup> das Tetraacetamid **178** in einer Gesamtausbeute von 10 % erhalten. Mit einer Ausbeute von 11 % erhielt SELL<sup>[97]</sup> die zweifach in *ortho*-Position zur Ethylenbrücke nitrierte Diazocinvorstufe **179**.



**Abb. 7.3:** Von SELL<sup>[97]</sup> verfolgter Synthesepfad zum Aufbau der Diazocinvorstufe **179** des photo-schaltbaren Rezeptors **36** ausgehend von 4,4'-Ethyldianilin (**173**) über mehrfache Acetylschützung und zwei Nitrierungsschritte. Aus der Dinitroverbindung **176** konnte SELL<sup>[97]</sup> das Tetraacetat **178** gewinnen, welches er mit einer maximalen Ausbeute von 11 % zur Dinitroverbindung **179** umsetzen konnte.

## 7.3 Versuche zur Synthese von Tetraaminodiazocin (39)

Der von SELL<sup>[97]</sup> verfolgte Ansatz, das für die Synthese von Tetraaminodiazocin (39) benötigte Substitutionsmuster über das Tetraacetamid 178 aufzubauen (s. **Abb. 7.3**) war der erfolgversprechendste Ansatz zur Darstellung der diazocinbasierten Rezeptoren 34 und 36. Dieser wurde in der Bachelorarbeit von LENTES,<sup>[449]</sup> welche im Rahmen dieser Arbeit betreut wurde, weiterverfolgt.

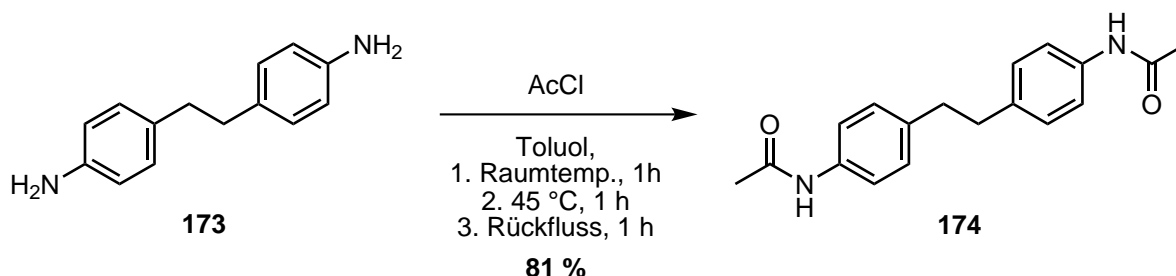
### 7.3.1 Umsetzung von 4,4'-Ethyldianilin (173) zum Diacetamid 174

#### Versuche mit Essigsäureanhydrid

In dieser Arbeit konnte LENTES<sup>[449]</sup> die von SELL<sup>[97]</sup> erreichten 72 % Ausbeute der Umsetzung von 4,4'-Ethyldianilin (173) mit Essigsäureanhydrid in Essigsäure nicht reproduzieren. Drastischere Reaktionsbedingungen, wie die Umsetzung unter Rückfluss in Essigsäureanhydrid oder nach BURNS *et al.*,<sup>[450]</sup> mit Essigsäureanhydrid in Pyridin führten zu keinen Ausbeuten, bei denen das Produkt 174 isoliert werden konnte. Dies galt ebenfalls für Versuche, die Synthese mit Mikrowellenstrahlung<sup>[451]</sup> durchzuführen. Eine säulenchromatographische Aufreinigung des Rohprodukts gestaltete sich aufgrund der geringen Löslichkeit sowohl des Edukts 173 als auch des erhaltenen Produktgemisches als schwierig.<sup>[449]</sup>

#### Versuche mit Essigsäurechlorid

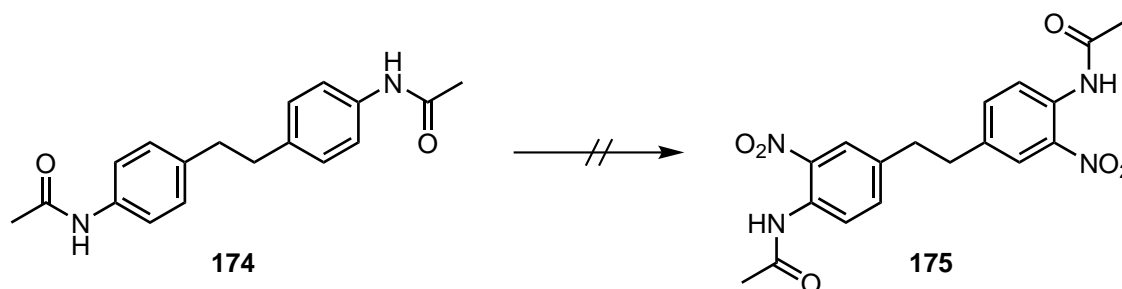
Auch die Umsetzung mit Essigsäurechlorid und *N,N*-Dimethylformamid führte nicht zum gewünschten Erfolg. Wurde die Reaktion des Ethyldianilins 173 mit Acetylchlorid dagegen wie die Umsetzung der Phenylendiamine 42 und 63 mit Chloracetylchlorid (50) in Toluol durchgeführt (vgl. **Abschnitte 4.5.2** und **4.6.2**), konnte das acetylierte Produkt 174 in einer Ausbeute von 81 % erhalten werden (**Abb. 7.4**).<sup>[449]</sup>



**Abb. 7.4:** Die Umsetzung des Ethyldianilins 173 mit Acetylchlorid zum Diamid 174 erfolgte, angelehnt an die Ergebnisse der Bis-Chloracetamid-Synthesen, in Toluol mit einer Ausbeute von 81 %.<sup>[449]</sup>

### 7.3.2 Versuch der Nitrierung des Diacetamids 174

Im Gegensatz zu den Ergebnissen von SELL<sup>[97]</sup> (vgl. **Abschnitt 7.2**) führten sämtliche Versuche, das Diamid **174** zu nitrieren, zu Produktgemischen, aus denen das Dinitroprodukt **175** weder säulenchromatographisch noch durch Umkristallisation isoliert werden konnte (**Abb. 7.5**).<sup>[449]</sup>

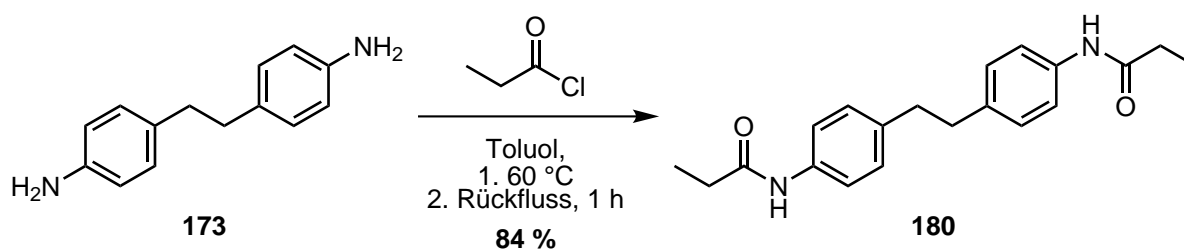


**Abb. 7.5:** Die Nitrierung des Diamids **174** führte lediglich zu Produktgemischen, aus denen das Dinitroprodukt **175** nicht isoliert werden konnte.<sup>[449]</sup>

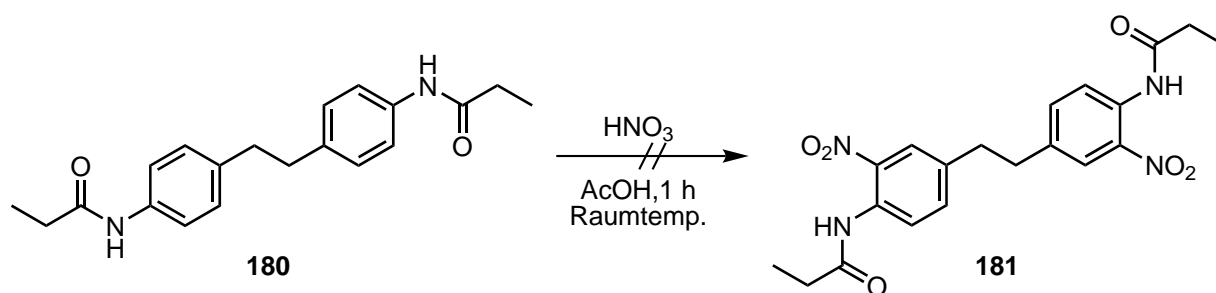
Die Unterschiede bei der Nitrierung könnten darauf zurückzuführen sein, dass die von SELL<sup>[97]</sup> verwendeten Ansätze größer waren und eine bessere Aufreinigung durch Umkristallisation ermöglichten. Zudem berichtete LENTES<sup>[449]</sup> von einer schlechten Löslichkeit des Ethylendianilins **173** und des Diamids **174**. Diese lässt sich auf intermolekulare  $\pi$ - $\pi$ -Wechselwirkungen sowie Wasserstoffbrückenbindungen zurückführen. Aus diesem Grund wurden Versuche unternommen, durch die Einführung flexiblerer oder sterisch anspruchsvollerer Reste in den Schutzgruppen eine höhere Löslichkeit zu erreichen.

## 7.4 Versuche über das Dipropanamid 180

Von einer Verlängerung der Alkylkette wurde sich eine höhere Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln versprochen. Die Synthese des um eine Methyleneinheit längeren Propanamids **180** mit Propansäurechlorid gelang in Toluol mit einer Ausbeute von 84 % (**Abb. 7.6**). Allerdings konnte in der Folge das Dinitroprodukt **181** nicht isoliert werden (s. **Abb. 7.7**).<sup>[449]</sup>



**Abb. 7.6:** Das Diamid **180** konnte mit einer Ausbeute von 84 % erhalten werden.<sup>[449]</sup>



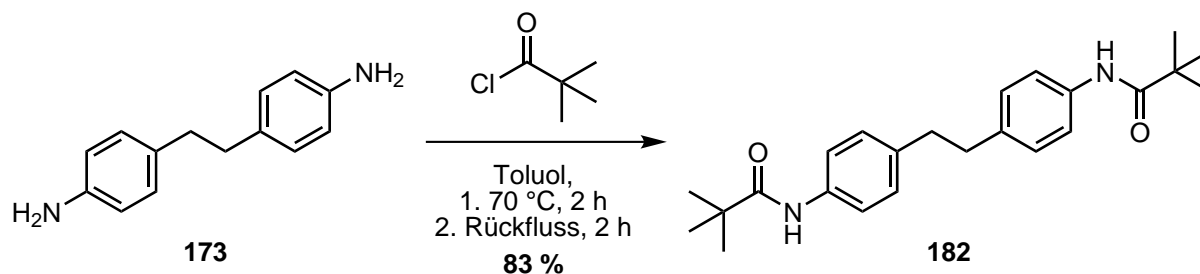
**Abb. 7.7:** Die Nitrierung des Propionamids **180** führte zu keinem isolierbaren Produkt.<sup>[449]</sup>

## 7.5 Synthesen über das Dipivalamid **182**

Da der bei der Nitrierung des Propionamids **180** erhaltene gelbe Feststoff trotz der längeren Alkylkette immer noch eine sehr geringe Löslichkeit aufwies, sollte durch eine weitere Anpassung der Substitution der  $\alpha$ -Kohlenstoffatome der Amide erfolgen. Eine erhöhte Anzahl an Methylgruppen könnte die Löslichkeit der Amide weiter erhöhen, da durch den größeren sterischen Anspruch von *tert*-Butylgruppen intermolekulare Wechselwirkungen verringert werden könnten.

### 7.5.1 Synthese des Dipivalamids **182**

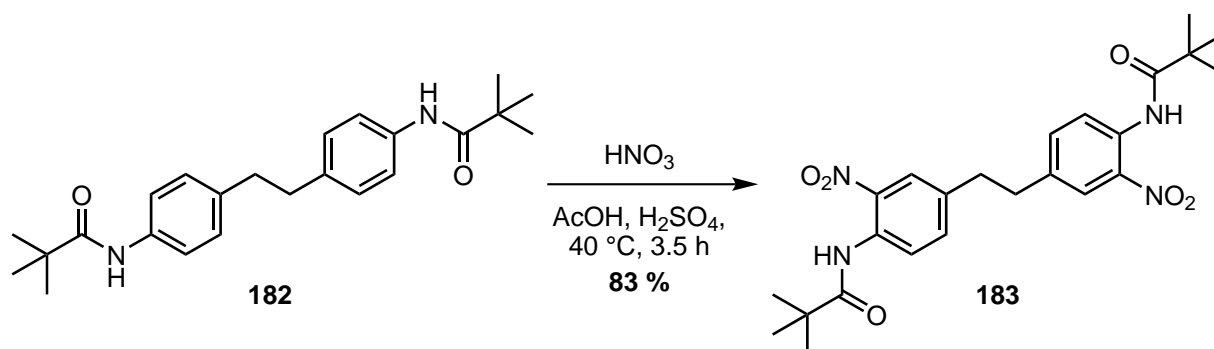
Aus diesem Grund wurde schließlich das Pivalamid-Derivat **182** synthetisiert. Nach der gleichen Methode wie für das Dipropanamid **180** konnte das sterisch anspruchsvollere Produkt **182** in einer Ausbeute von 80 % erhalten werden. Ein fünfmal so großer Ansatz lieferte bei erhöhter Temperatur während der Zugabe und längeren Reaktionszeiten eine leicht verbesserte Ausbeute von 83 % (**Abb. 7.8**). Im Vergleich zu den Amiden **174** und **180** wies das Dipivalamid **182** tatsächlich eine bessere Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln auf.<sup>[449]</sup>



**Abb. 7.8:** Die Schützung von 4,4'-Ethyldianilin (**173**) mit Pivaloylchlorid zum Diamid **182** erzielte eine Ausbeute von 83 %.<sup>[449]</sup>

### 7.5.2 Nitrierung des Dipivalamids 182

Im Gegenzug verschlechterte sich die Löslichkeit in Essigsäure. Das führte dazu, dass erste Versuche, die Dinitroverbindung **183** zu synthetisieren, Ausbeuten von 30–55 % lieferten. Durch eine sorgfältige Abstimmung des Verhältnisses von Salpetersäure und Schwefelsäure in Essigsäure konnte die Ausbeute jedoch deutlich verbessert werden. Nach dreieinhalb Stunden bei 40 °C wurde das nitrierte Pivalamid **183** ebenfalls in einer Ausbeute von 83 % erhalten (**Abb. 7.9**).<sup>[449]</sup>

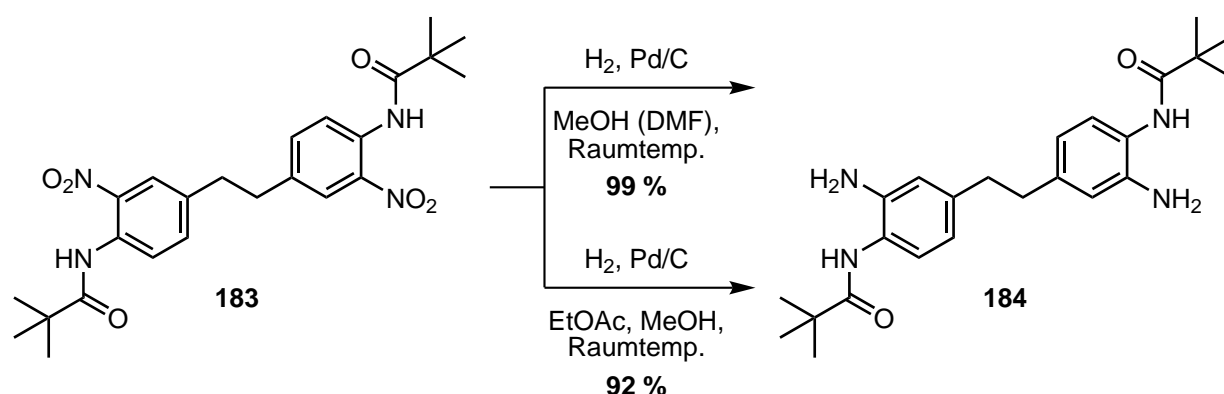


**Abb. 7.9:** Durch Umsetzung des Pivalamids **182** mit Nitriersäure in Essigsäure konnte die Dinitroverbindung **183** in einer Ausbeute von 83 % erhalten werden.<sup>[449]</sup>

Die Verwendung der Pivaloyl-Schutzgruppe sorgte also insgesamt für höhere Ausbeuten sowohl bei der Schützung als auch bei der anschließenden Nitrierung, welche trotz des sterisch anspruchsvolleren Substituenten immer noch in *ortho*-Position zu den Amidgruppen stattfand.

### 7.5.3 Reduktion des Dinitrodipivalamids 183

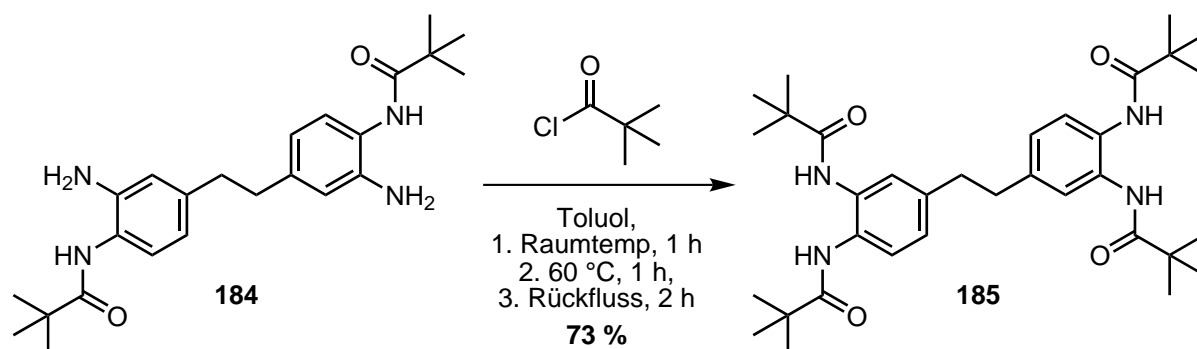
Die katalytische Hydrierung der Dinitroverbindung **183** an Palladium auf Aktivkohle erfolgte über Nacht bei Raumtemperatur in Methanol (sowohl mit als auch ohne *N,N*-Dimethylformamid) und lieferte das reduzierte Produkt **184** in hoher Reinheit und einer Ausbeute über 98 %.<sup>[449]</sup> Eine noch höhere Reinheit lässt sich durch Umkristallisation aus Methanol erreichen. Die Umsetzung in einem Gemisch aus Ethylacetat und Methanol lieferte nach Umkristallisation aus Dichlormethan mit *n*-Pentan (und Methanol) eine Ausbeute von 92 % in hoher Reinheit (**Abb. 7.10**).



**Abb. 7.10:** Die Reduktion der Dinitroverbindung **183** wurde mit Wasserstoff an Palladium auf Aktivkohle durchgeführt. Ohne Umkristallisation konnten in Methanol (mit und ohne *N,N*-Dimethylformamid (DMF)) nahezu quantitative Ausbeuten erhalten werden. Ein Gemisch aus Ethylacetat und Methanol eignete sich ebenfalls als Lösungsmittel. Die Umkristallisation aus Dichlormethan mit *n*-Pentan (und Methanol) lieferte das Diamin **184** in einer Ausbeute von 92 %.

#### 7.5.4 Synthese des Tetrapivalamids **185**

Analog zum Tetraacetamid **178** der Syntheseroute von SELL<sup>[97]</sup> (**Abschnitt 7.2**), wurde das Diamin **184** von LENTES<sup>[449]</sup> im nächsten Schritt zum Tetrapivalamid **185** umgesetzt. Die Durchführung ähnelte der Vorschrift zur Synthese des Dipivalamids **182**. Das Tetraamid **185** konnte nach Umkristallisation aus Methanol in einer Ausbeute von 73 % erhalten werden (**Abb. 7.11**).<sup>[449]</sup>



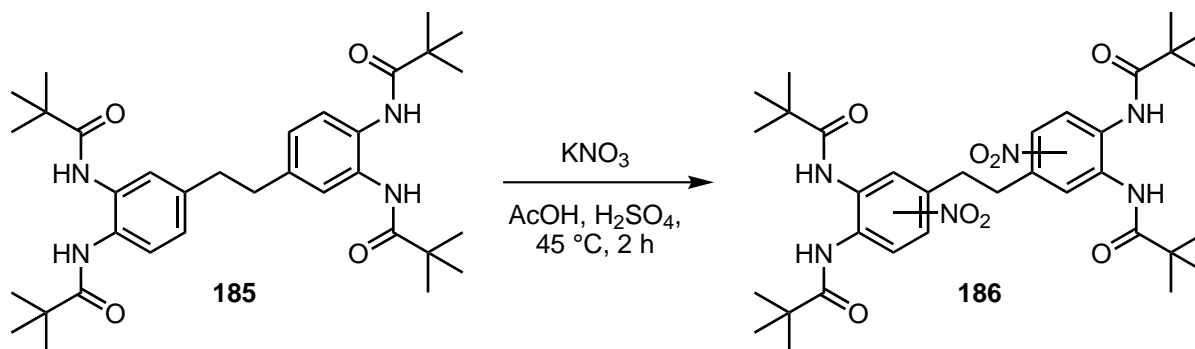
**Abb. 7.11:** Das Diamin **184** konnte mit einer Ausbeute von 73 % zum Tetrapivalamid **185** umgesetzt werden.<sup>[449]</sup>

#### 7.5.5 Versuche zur Nitrierung des Tetrapivalamids **185**

Die von LENTES<sup>[449]</sup> durchgeführten Versuche zur regioselektiven Nitrierung des Tetrapivalamids **185** blieben erfolglos. In den meisten Fällen kam es durch Mono- und Disubstitution sowie der Entstehung von Benzimidazolen zur Bildung einer hohen Anzahl an Produkten.



Die Nitrierung durch die portionsweise Zugabe von Kaliumnitrat zu der Lösung des Tetraamids **185** in einem Gemisch aus Essigsäure und Schwefelsäure bei 45 °C und anschließendem zwei- bis siebenstündigem Rühren lieferte nach säulenchromatographischer Aufreinigung eine Fraktion, welche über das MALDI-Spektrum als zweifach nitriertes Tetraamid **186** identifiziert werden konnte, in einer Ausbeute von 43–54 % (**Abb. 7.12**).<sup>[449]</sup>



**Abb. 7.12:** Die Nitrierung des Tetraamids **185** führte zu keinem einheitlichen Dinitroprodukt, sondern in einer Ausbeute von 43–54 % zu einem Isomerengemisch von zweifach nitriertem Tetraamid **186**.<sup>[449]</sup>

Im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum wurde ein Multiplett für die CH<sub>2</sub>-Gruppen der Ethylenbrücke beobachtet. Diese zeigten auch bei einer Erhöhung der Temperatur auf 340 K keine Veränderung. Das bedeutet, dass es ein Gemisch aus verschiedenen Regioisomeren vorlag und nicht lediglich die Rotation im Produkt aufgrund sterischer Wechselwirkung gehindert war.<sup>[449]</sup>

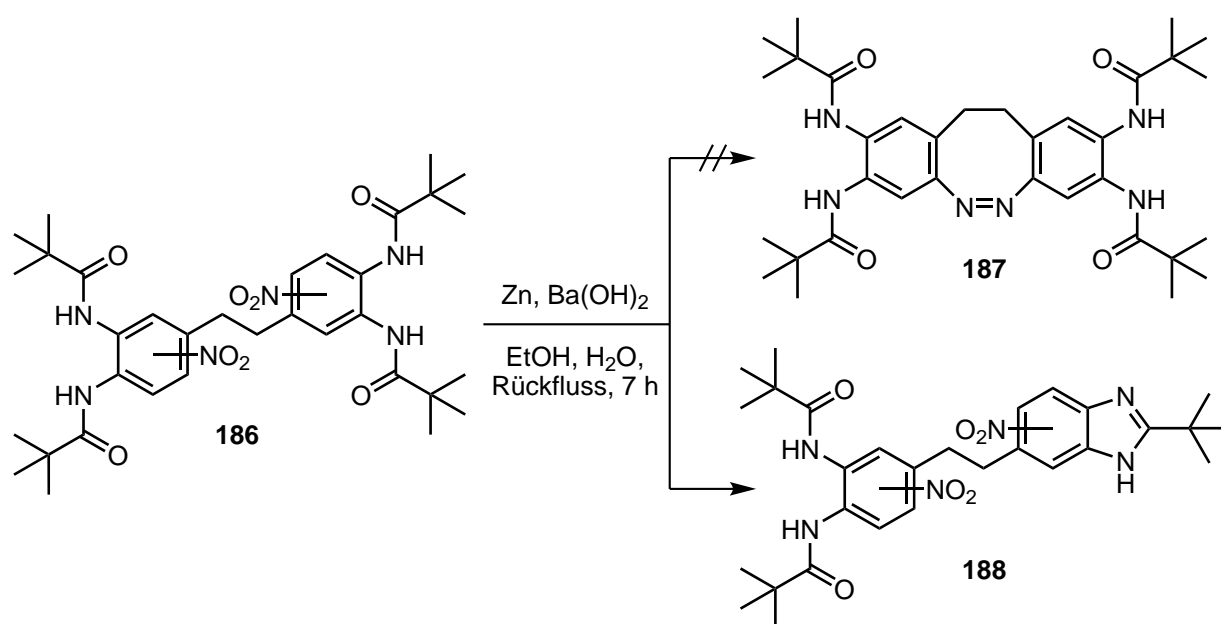
Die Nitrierung des Tetrapivalamids **185** mit Salpetersäure (100 %) in einem Gemisch aus Essigsäureanhydrid und Essigsäure lieferte nach siebzehn Stunden Rühren bei Raumtemperatur ebenfalls ein Gemisch unterschiedlicher Dinitroprodukte in einer Ausbeute von 36 %. Eine Verringerung der Temperatur und der Reaktionszeit führte nicht zu einer höheren Regioselektivität sondern lediglich zu einer geringeren Ausbeute des Dinitrogemisches.<sup>[449]</sup>

Auch die Umsetzung mit zwei Äquivalenten Nitroniumtetrafluoroborat in Acetonitril bei Raumtemperatur führte nach 11 Stunden dazu, dass ein Dinitrogemisch mit einer Ausbeute von 9 % erhalten werden konnte.<sup>[449]</sup>

Ein weiterer Versuch der Nitrierung des Tetrapivalamids **185** mit Nitroniumtetrafluoroborat in Sulfolan führte zu einem Gemisch unterschiedlichster Produkte, während noch etwa 40 % des unnitrierten Tetraamids **185** zurückgewonnen werden konnten.

### 7.5.6 Versuch der Tetraaminodiazocin-Synthese

Da sich die Dinitroverbindungen **186** nicht voneinander trennen ließen, wurde ein Versuch unternommen, das Diazocin **187** aus dem Gemisch herzustellen.<sup>[449]</sup> Dazu wurde eine Reduktion mit Zink und Bariumhydroxid in wässrigem Ethanol durchgeführt (**Abb. 7.13**).



**Abb. 7.13:** Die Reduktion aus dem Dinitrogemisch **186** führte nicht zur Bildung des Diazocins **187**. Stattdessen wurden Hinweise auf Benzimidazole (**188**) gefunden.<sup>[449]</sup>

Neben verbliebenen Dinitroverbindungen (**186**) konnte mittels eines MALDI-Massenspektrums die Bildung von Benzimidazolen (**188**) nachgewiesen werden. Zudem zeigte keiner der Spots auf der Dünnschichtchromatographieplatte bei Belichtung mit 385 nm eine Farbänderung, wie es häufig bei Diazocinen der Fall ist.<sup>[449,452]</sup>

Die im Rahmen der Bachelorarbeit von LENTES<sup>[449]</sup> beobachtete Benzimidazolbildung bei der Reduktion des Dinitrogemisches könnte im Zusammenhang mit der von ihm beobachteten intensiven Rotfärbung der Lösung nach Zugabe des Bariumhydroxids zusammenhängen und auf Entschützung oder Deprotonierung eines Amids zurückzuführen sein. Für weitere Reduktionsversuche bedeutet dies, dass der pH-Wert vorsichtig eingestellt werden muss, um die Bildung von Benzimidazolen in basischem Medium<sup>[265,300]</sup> zu unterdrücken.

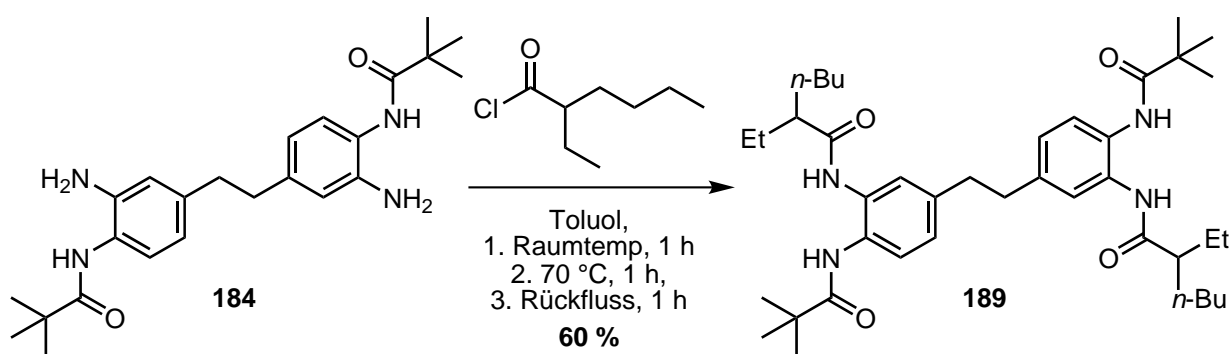
## 7.6 Versuche der Synthese von Tetraaminodiazocin (**39**) über gemischte Tetraamide

Die Verwendung zweier unterschiedlicher Amide könnte zu einer verbesserten Löslichkeit und möglicherweise auch zu einer höheren Selektivität führen. Durch den schrittweisen Aufbau der Tetraamide **178** und **185** (Abb. 7.3, 7.8 und 7.11) lässt sich der Austausch eines Amids ohne große Änderungen der Syntheseroute erreichen. Unter Beibehaltung der ersten Pivaloylschutzgruppe geht die einfachste Möglichkeit direkt vom Diaminoderivat **184** aus.

Als zweite Schutzgruppe fiel die Wahl auf die 2-Ethylhexanoyl-Gruppe, welche sich über das kommerziell erhältliche 2-Ethylhexanoylchlorid einführen lässt.

### 7.6.1 Synthese von *N,N'*-[Ethan-1,2-diylbis(6-pivalamid-3,1-phenylen)]bis(2-ethylhexanamid) (**189**)

Das gemischte Tetraamid **189** wurde durch Umsetzung des Diamins **184** mit Ethylhexanoylchlorid in einer Ausbeute von 60 % erhalten (**Abb. 7.14**). Von dem Tetraamid **189** wurde sich eine höhere Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln und somit eine einfachere chromatographische Auftrennung der Nitroprodukte versprochen. Ob es zudem zu einer im Vergleich zum Tetrapivalamid **185** besseren sterischen Abschirmung der Position zwischen dem neu eingeführten Amid und der Ethylenbrücke kommt, sollte in den folgenden Nitrierungsversuchen herausgefunden werden.

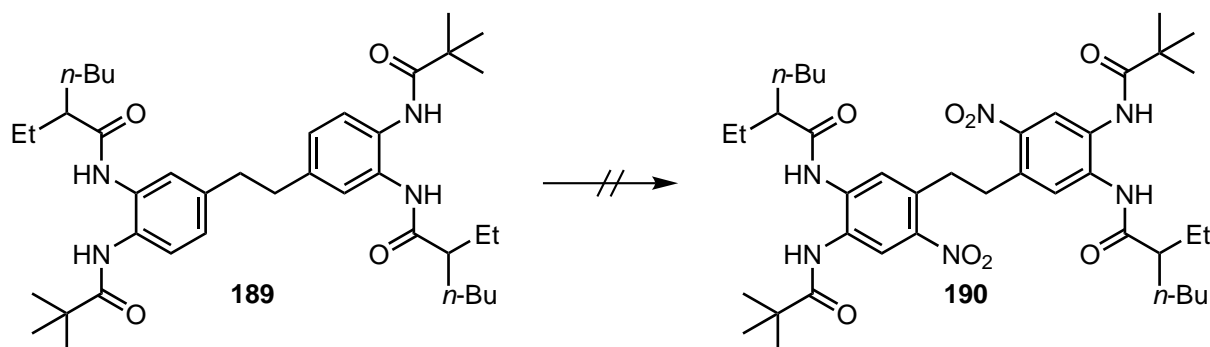


**Abb. 7.14:** Das gemischte Tetraamid **189** konnte nach Umkristallisation aus Methanol in einer Ausbeute von 60 % aus der Umsetzung des Diamins **184** mit 2-Ethylhexanoylchlorid gewonnen werden.

### 7.6.2 Nitrierung von *N,N'*-[Ethan-1,2-diylbis(6-pivalamid-3,1-phenylen)]bis(2-ethylhexanamid) (**189**)

Bei der Nitrierung konnte allerdings wie beim Tetrapivalamid **185** (**Abschnitt 7.5.5**) kein reines Produkt erhalten werden. Das gemischte Tetraamid **189** löste sich in Essigsäure bei 75 °C und wurde nach dem Abkühlen mit Schwefelsäure und Salpetersäure versetzt. Anschließend wurde für eine Stunde bei 50 °C gerührt (**Abb. 7.15**). Der nach einer säulenchromatographischen Aufreinigung (Dichlormethan:Methanol = 100:1) und anschließender Umkristallisation aus halbkonzentrierter Essigsäure erhaltene Feststoff wies zu viele Signale im aromatischen Bereich und ein Multiplett für die Ethylenbrücke im Bereich von 3.00–3.40 ppm auf. Zudem wurde eine Aufspaltung des Signals der *tert*-Butylgruppen der Pivalamide festgestellt. Das

$^1\text{H}$ -NMR-Spektrum deutet darauf hin, dass ein Gemisch aus unsymmetrischen Mono- und Dinitroprodukten unter gleichzeitiger Bildung von Benzimidazolen entstanden ist.



**Abb. 7.15:** Die Versuche der Nitrierung des Tetraamids **189** führten nicht zum einheitlichen Dinitroprodukt **190**.

In Salpetersäure (65 %) konnte ebenfalls keine Bildung eines einheitlichen Produkts beobachtet werden. Nach 19 Stunden Rühren bei Raumtemperatur konnte im MALDI-Spektrum kaum zweifach nitriertes Produkt identifiziert werden. Bei Verwendung von Natriumdodecylsulfat<sup>[453]</sup> konnte nach zwei Tagen die Bildung von Dinitroverbindungen mittels MALDI-Massenspektrometrie nachgewiesen werden, wobei die Molekülmasse der Ausgangsverbindung **189** nicht mehr nachzuweisen war. In diesem Fall konnten im MALDI-Spektrum keine Hinweise auf die Bildung von Benzimidazolen gefunden werden. Aufgrund der schlechten Trennung in der Dünnschichtchromatographie wurde jedoch kein Versuch unternommen, die Produkte säulenchromatographisch zu trennen.

## 7.7 Fazit zu den Nitrierungsversuchen

In Anbetracht der geringen Ausbeuten, die bisher beim reduktiven Aufbau der Azogruppen zur Synthese aminosubstituierter Diazocine (**171** und **172**)<sup>[97,212,448]</sup> erzielt wurden (vgl. **Abschnitt 7.1**), ist eine hohe Ausbeute und Selektivität bei der vorangehenden Nitrierung wünschenswert. Wie die **Abschnitt 7.2** und **Abschnitte 7.5.5** und **7.6.2** jedoch gezeigt haben, war die regioselektive Nitrierung der Tetraamide **178**, **185** und **189** nicht erfolgreich oder lieferte nur sehr geringe Mengen Produkt.

Die Nitrierungen führten zu unvollständigen Umsetzungen oder Produktgemischen aus Mono- und Dinitroprodukten, unter gleichzeitiger Bildung von Benzimidazolen. Dies bedarf vor dem Hintergrund der zum Teil hohen Ausbeuten bei der Nitrierung ähnlicher Verbindungen einer weiterführenden Analyse. So lässt sich *N,N'*-1,2-Phenylendiacetamid mit einer Ausbeute von 80 % zum 4-Nitro-Derivat umsetzen<sup>[454]</sup> und die Nitrierung von *N,N'*-(4-Methyl-1,2-phe-

nylen)diacetamid beziehungsweise *N,N'*-(4-Methyl-1,2-phenylen)bis(2-chloracetamid) liefert jeweils das an *C*-5 nitrierte Produkt.<sup>[97,455,456]</sup>

Durch die aktivierenden Eigenschaften der bereits vorhandenen Substituenten sind die Tetraamide **178**, **185** und **189** für eine elektrophile Substitution an den Aromaten gut geeignet. Aufgrund der dirigierenden Effekte sollte der Angriff des Nitroniumions in *ortho*-Stellung zur Ethylenbrücke (*C*-3 und *C*-5) gegenüber *C*-6 bevorzugt sein.

Im Vergleich zu *N,N'*-(4-Methyl-1,2-phenylen)diacetamid könnte bei den Tetraamiden **178**, **185** und **189** eine schlechtere Zugänglichkeit von *C*-5 aufgrund der Verbrückung die Selektivität der Substitution verringern. Durch die Einführung sterisch anspruchsvoller Substituenten sollte der Angriff an *C*-5 begünstigt werden (**Abschnitte 7.5** und **7.6**), was jedoch zu keiner Verringerung der Produktvielfalt führte. Die Verwendung von sterisch anspruchsvollen Amiden gerät zudem schnell an seine Grenzen, da Nitrierungen in der Regel in wässrigen Lösungen oder polaren organischen Lösungsmitteln durchgeführt werden, in denen die Löslichkeit der Tetraamide mit der Größe der Alkylreste abnimmt.

Das kann dazu führen, dass nur ein Teil des eingesetzten Tetraamids nitriert wird. So ließ sich das Tetraamid **189** erst in heißer Essigsäure lösen und in Salpetersäure nur suspendieren, was dazu geführt hat, dass Dinitrospezies erst nach Zugabe von Natriumdodecylsulfat<sup>[453]</sup> massenspektrometrisch beobachtet werden konnten (**Abschnitt 7.6.2**).

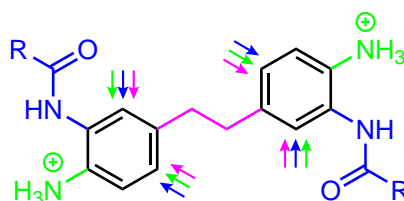
Im Vergleich zu den Tetraamiden **178**, **185** und **189** wurde die Nitrierung von *N,N'*-(4-Methyl-1,2-phenylen)diacetamid in deutlich größeren Ansätzen durchgeführt und das Produkt anschließend durch mehrfache Umkristallisation erhalten.<sup>[455,456]</sup> Aufgrund der geringeren Ansatzgrößen und der größeren Produktvielfalt bei der Nitrierung der ethylenverbrückten Aromaten **178**, **185** und **189** konnten keine reinen Dinitroprodukte durch Umkristallisation erhalten werden.

Die Bildung von Benzimidazolen ist in den meisten Fällen auf die stark sauren Reaktionsgemische zurückzuführen, wurde von SELL<sup>[97]</sup> aber auch bei der Umsetzung mit Nitroniumtetrafluoroborat beobachtet. Unter sauren Bedingungen kann es zur Hydrolyse von Amiden und der Bildung des konjugierten Fünfrings kommen. Höhere Temperaturen begünstigen sowohl die Hydrolyse als auch die Kondensationsreaktion eines Amids mit dem benachbarten Amin. Somit ist eine Erhöhung der Temperatur, um eine bessere Löslichkeit von sterisch gehinderten Amiden zu erhalten, höchstens in engen Grenzen möglich.

Selbst bei einer erfolgreichen Synthese der Diazocinvorstufen **179**, **186** und **190** bleibt die Gefahr, dass es im Verlauf der Reduktion zum Diazocin oder beim Versuch, die Amide zu hydrolysieren, zur Bildung von Benzimidazolen kommt. So konnte BISTRZYCKI<sup>[455]</sup> beim Versuch der Hydrolyse des nitrierten *N,N'*-(4-Methyl-1,2-phenylen)diacetamids kein freies Amin erhalten, während HINSBERG<sup>[457]</sup> das unnitrierte *ortho*-Bis-Benzoylamid zum 4-Methyl-1,2-phenyldiamin hydrolysieren konnte.

## 7.8 Gleichzeitiger Aufbau von Diazocin- und Rezeptoreinheit

Das Problem der Benzimidazolbildung bei der Entschüttung lässt sich umgehen, wenn der Aufbau des Diazocin-Grundgerüsts gleichzeitig mit dem Aufbau der Cyclen- beziehungsweise Triazacyclononan-Einheiten erfolgt, sodass keine Hydrolyse der Amide nötig ist. Dafür lassen sich Chloracetamide verwenden, wie es bereits bei der Darstellung des Nitrobenzocyclens **37** erfolgt ist (**Abschnitt 4.6**). Durch eine geeignete Kombination von Amid- und Aminosubstituenten am Aromaten kann zudem eine höhere Selektivität der Nitrierung erreicht werden (**Abb. 7.16**).



**Abb. 7.16:** Durch eine geeignete Kombination von Amid- und Aminosubstituenten können die dirigierenden Effekte der Substituenten der Diazocinvorstufen im sauren Medium für eine erhöhte Selektivität bei der Nitrierung sorgen.

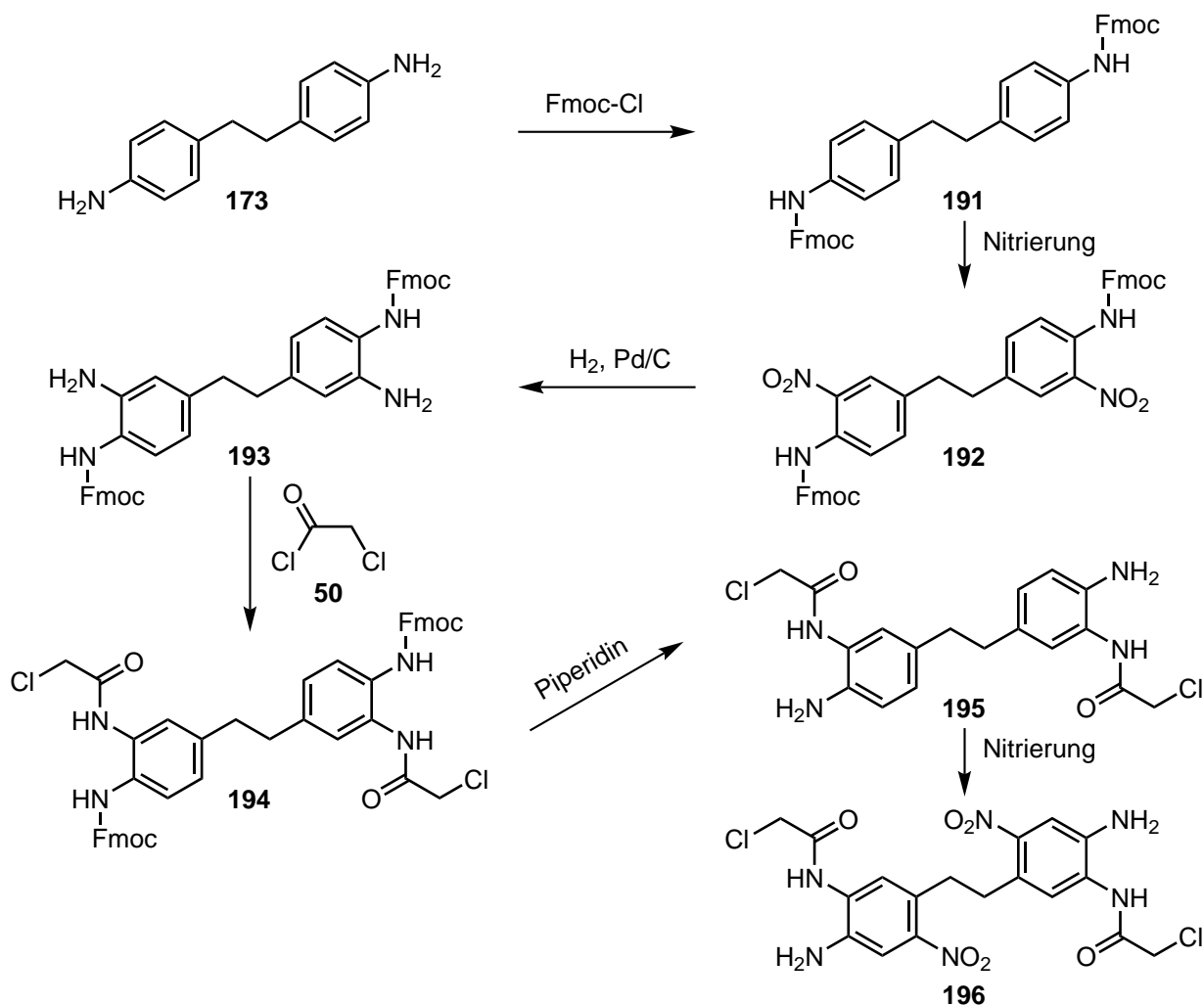
Bei Nitrierungen im sauren Medium liegt die Aminogruppe protoniert vor. Das führt einerseits zu einer besseren Löslichkeit in wässriger Lösung und andererseits zu einer Umkehrung des dirigierenden Effekts der Aminogruppe. In Kombination mit den aktivierenden und *ortho*-/*para*-dirigierenden Effekten des Amids und der Ethylenbrücke sollte eine Nitrierung in *ortho*-Stellung zur Ethylenbrücke bevorzugt ablaufen. Die geringere Aktivierung des Aromaten im Vergleich zu den Tetraamiden **178**, **185** und **189** könnte zudem dazu beitragen, dass das Nitroniumion bevorzugt an der sterisch weniger abgeschirmten Position in *para*-Stellung zum Amid angreift.

Um ein solches Substitutionsmuster zu erhalten, ist es zweckmäßig, Schutzgruppen auszuwählen, die sich unter Bedingungen abspalten lassen, welche das Chloracetamid nicht hydrolysieren. Eine solche Schutzgruppe ist zum Beispiel Fmoc, welche sich bereits bei Raumtemperatur mit Piperidin entfernen lässt.<sup>[279]</sup>

### 7.8.1 Syntheseplan unter Verwendung der Fmoc-Schutzgruppe

Wie auch bei den Versuchen über die Tetraamide (**Abschnitte 7.2, 7.3** und **7.6**) kann bei der Synthese von 4,4'-Ethyldianilin (**173**) ausgegangen werden (**Abb. 7.17**). Das Diamin **173** wird in einem ersten Schritt mit Fmoc-Cl umgesetzt. Das geschützte Produkt **191** kann

anschließend nitriert und in der Folge zum Diamin **193** reduziert werden. Nach der Umsetzung mit Chloressigsäurechlorid (**50**) kann schließlich die basische Entschützung erfolgen. Das so erhaltene Diamin **195** sollte bei der anschließenden Nitrierung die Dinitroverbindung **196** mit 1,2,4,5-Substitutionsmuster an den Aromaten liefern. Ausgehend davon kann die Rezeptoreinheit weiter aufgebaut werden, woraufhin die Reduktion zum Diazocin **34** oder **36** erfolgen kann.



**Abb. 7.17:** Syntheseplan für die Diazocinvorstufe **196**, die zum gleichzeitigem Aufbau der Rezeptoreinheit verwendet werden kann.

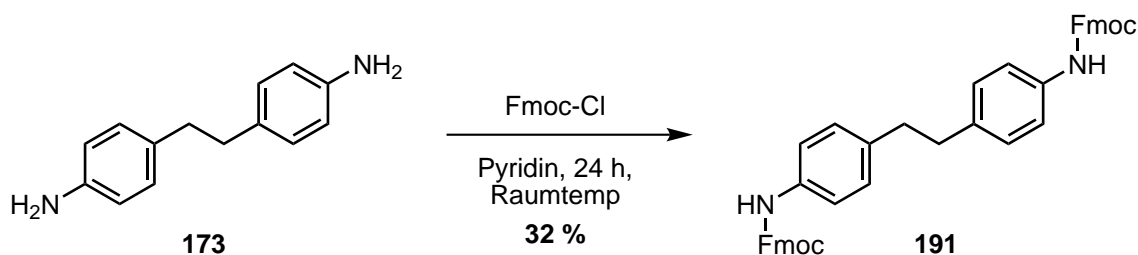
Im Rahmen der Nitrierung könnte es auch in diesem Fall im sauren Medium als Nebenreaktion zu einer Benzimidazolbildung kommen.<sup>[455]</sup> Die ebenfalls mögliche intramolekulare Sechsringbildung zu Benzopiperazin-2-on-Derivaten kann durch die Umsetzung des Chloracetamids **194** mit Natriumazid verhindert werden (vgl. **Abschnitt 4.10.4**). Durch die Reduktion des Azids zu einem Amin lässt sich zudem eine Ausgangsverbindung für die Synthese des Triazacyclononan-Diazocins **34** erhalten. Unter den sauren Bedingungen der gängigsten Nitrie-

rungen sollte die Benzopiperazin-2-on-Bildung aufgrund der Protonierung der Aminogruppen des Substrats **195** allerdings keine signifikante Rolle spielen.

### 7.8.2 Synthese von *N,N'*-Di-Fmoc-4,4'-ethyldianilin (**191**)

Die Reaktion von 4,4'-Ethyldianilin (**173**) mit Fmoc-Cl wurde zunächst nach der Methode für die Synthese des Dipivalamids **182** (**Abschnitt 7.5.1**) durchgeführt. Das Rohprodukt zeigte eine sehr geringe Löslichkeit in den meisten gängigen organischen Lösungsmitteln. Lediglich in Pyridin und *N*-Methylpyrrolidon wurde eine rückstandslose Lösung erhalten. Die Umkristallisation aus Pyridin lieferte schließlich das zweifach geschützte Produkt **191** in einer Ausbeute von 17 % mit geringen Mengen eines Nebenprodukts. Die zweite Fraktion enthielt das Nebenprodukt – wahrscheinlich das einfach geschützte Produkt – bereits zu fast 50 %.

Wird die Reaktion für vierundzwanzig Stunden bei Raumtemperatur in Pyridin durchgeführt (**Abb. 7.18**) und der Rückstand anschließend aus Pyridin umkristallisiert, lässt sich das geschützte Diamin **191** in einer Ausbeute von 32 % erhalten, die allerdings ebenfalls noch geringe Mengen des Nebenprodukts enthalten.

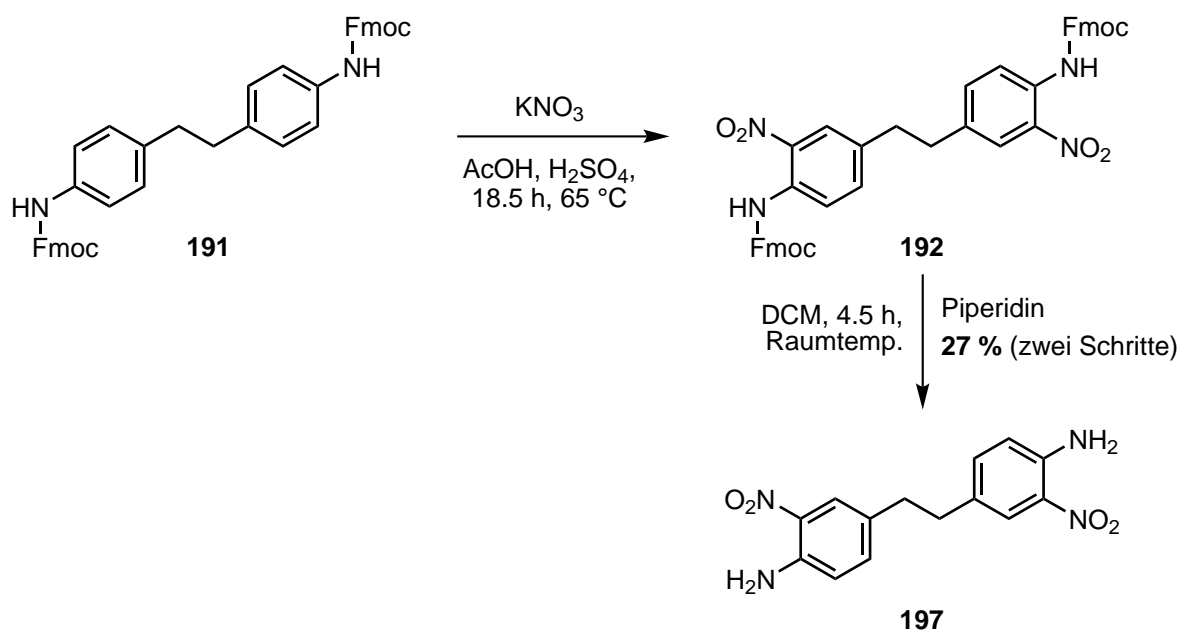


**Abb. 7.18:** Die Fmoc-Schützung von 4,4'-Ethyldianilin (**191**) erfolgte bei Raumtemperatur in Pyridin und lieferte 32 % des Fmoc-geschützten Ethyldianilins **191** mit geringen Mengen Nebenprodukt.

### 7.8.3 Nitrierung von *N,N'*-Di-Fmoc-4,4'-ethyldianilin (**191**)

Die darauffolgende Nitrierung gestaltete sich schwierig. Bei der dünnschichtchromatographischen Analyse wurde in sämtlichen Versuchen die Bildung einer hohen Anzahl an Produkten beobachtet. Aufgrund der geringen Löslichkeit war die säulenchromatographische Auftrennung der Produktgemische nicht erfolgreich. Nach der Nitrierung mit Kaliumnitrat und Schwefelsäure bei 65 °C in Essigsäure wurde deshalb das Rohprodukt in Dichlormethan suspendiert und bei Raumtemperatur mit Piperidin gerührt. So konnte das entschützte Dinitroprodukt **197** in einer Ausbeute von 27 % über zwei Stufen erhalten werden (**Abb. 7.19**), wie der Vergleich mit den <sup>1</sup>H-NMR-Daten der Entschützung des Diamids **175** von SELL<sup>[97]</sup> zeigte.





**Abb. 7.19:** Die Nitrierung des Fmoc-geschützten Ethyldianilins **191** wurde mit Kaliumnitrat und Schwefelsäure bei  $65^\circ\text{C}$  in Essigsäure durchgeführt. Erst nach Entschützung mit Piperidin konnte das Dinitroprodukt **197** als freies Amin isoliert werden.

Die Nitrierung des Fmoc-geschützten Ethyldianilins **191** erfolgt in *ortho*-Position zum Carbamat. Es kommt jedoch aufgrund von Nebenreaktionen, wie der relativ einfach ablaufenden Nitrierung der Schutzgruppe<sup>[458]</sup> oder einer möglichen partiellen Entschützung und anschließender Nitrierung der Entschützungprodukte, zu einer hohen Zahl an Nebenprodukten. Aufgrund dieser Problematik sowie der geringen Löslichkeit der Ausgangsverbindung und der Produkte wurde diese Syntheseroute nicht weiter verfolgt.

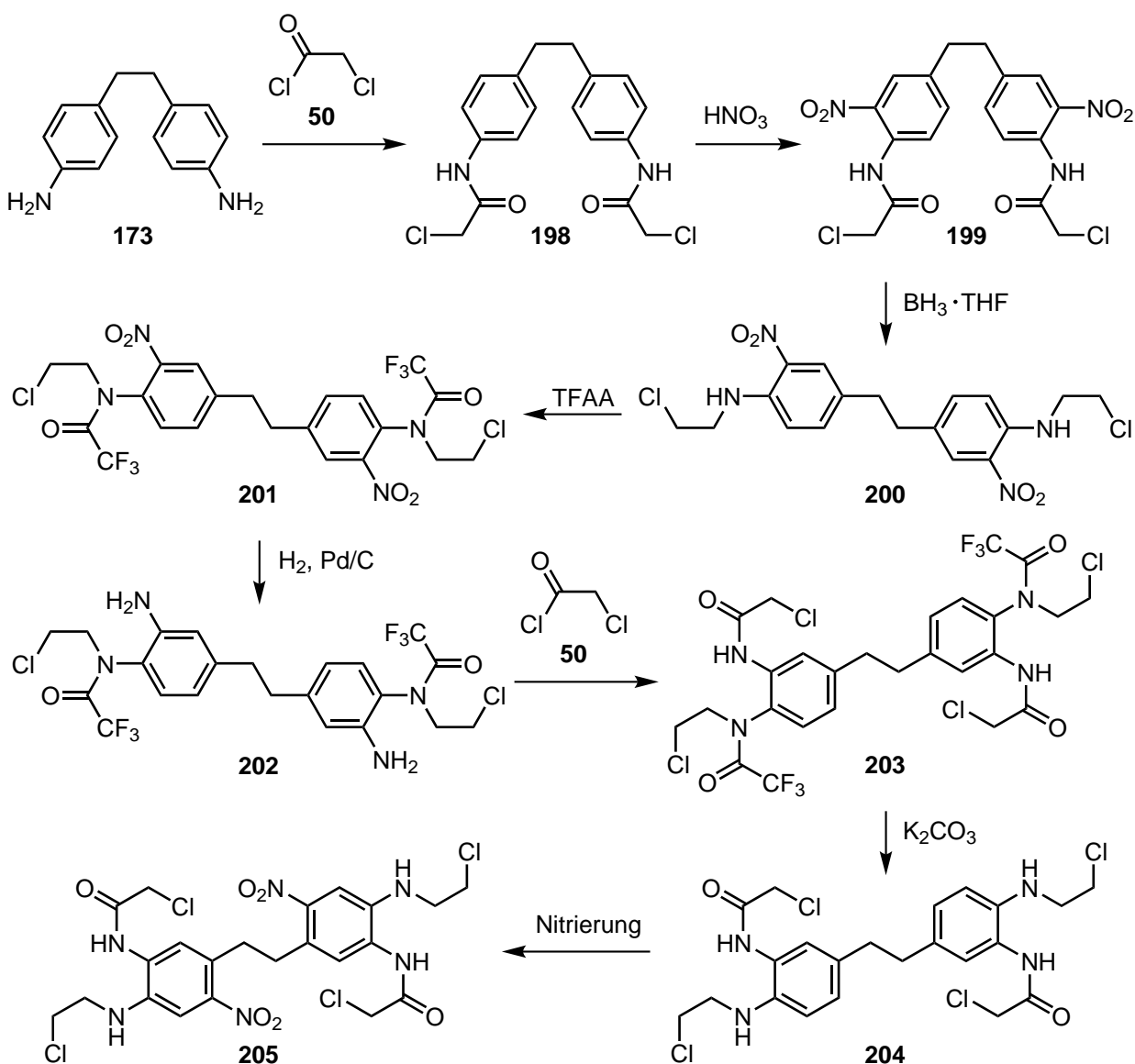
#### 7.8.4 Syntheseplan unter Verwendung von Trifluoressigsäureanhydrid

Die Nachteile der Fmoc-Schutzung lassen sich umgehen, wenn eine andere Schutzgruppe verwendet wird. Durch eine Anpassung des Synthesewegs kann zudem der Aufbau der Rezeptoreinheiten bereits im ersten Schritt durch die Umsetzung von 4,4'-Ethyldianilin (**173**) mit Chloressigsäurechlorid (**50**) begonnen werden (s. **Abb. 7.20**). Das Diamid **198** kann in *ortho*-Position nitriert und im folgenden Schritt zum Chlorethylamin **200** reduziert werden.

Um in der Folge keine ungewollten Reaktionen an den sekundären Aminogruppen zuzulassen, müssen diese geschützt werden, bevor die Nitrogruppen reduziert werden. Die Schützung kann mit Trifluoressigsäureanhydrid erfolgen und führt zum tertiären Amid **201**. Die so gebildeten Trifluoracetamide lassen sich bereits unter milden Bedingungen mit Kaliumcarbonat in methanolischen Lösungen hydrolysieren.<sup>[279,281,459]</sup> Dies ist wichtig, damit

nach der Reduktion der Nitrogruppen und einer weiteren Umsetzung des Diamins **202** mit Chloressigsäurechlorid (**50**) selektiv die Trifluoracetylgruppen entfernt werden können.

Das so erhaltene Produkt **204** enthält an jeder Aryleinheit ein sekundäres Amin, ein dazu *ortho*-ständiges Chloracetamid sowie die Ethylenbrücke in *para*-Position zum sekundären Amin. Die dirigierenden Effekte entsprechen denen des primären Amins **195** (vgl. **Abb. 7.16**), weshalb eine bevorzugte Nitrierung in *para*-Position zur Chloracetamid-Gruppe erfolgen sollte. In der Folge kann das Dinitroprodukt **205** schließlich in weiteren Schritten zu den Diazocinen **34** und **36** umgesetzt werden.

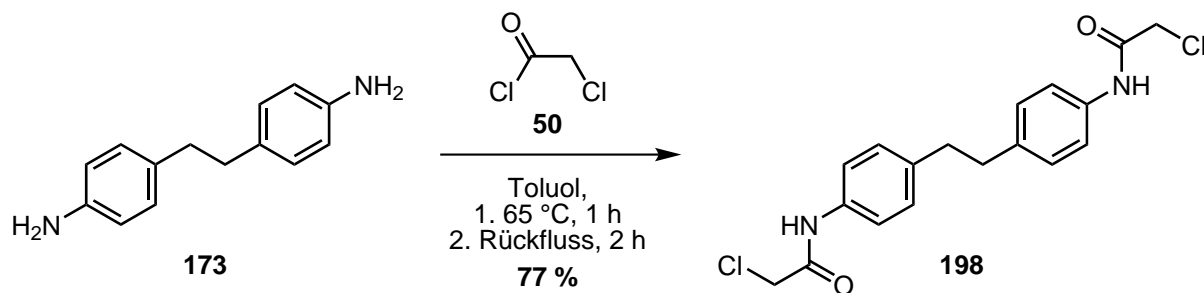


**Abb. 7.20:** Synthesepfad für die Diazocinvorstufe **205** mit gleichzeitigem Aufbau der Rezeptoreinheit unter Verwendung von Trifluoracetamid als Schutzgruppe.

### 7.8.5 Synthese von

#### *N,N'*-[Ethan-1,2-diylbis(4,1-phenylen)]bis(2-chloracetamid) (**198**)

Die Synthese des Bis-Chloracetamids **198** erfolgte in Anlehnung an die anderen Umsetzungen des Ethylendianilins **173** mit Säurechloriden (**Abb. 7.21**), was eine Vereinfachung im Vergleich zur Literaturvorschrift<sup>[460]</sup> darstellt. Eine Umkristallisation aus Ethanol lieferte das Diamid **198** in einer Ausbeute von 77 %.

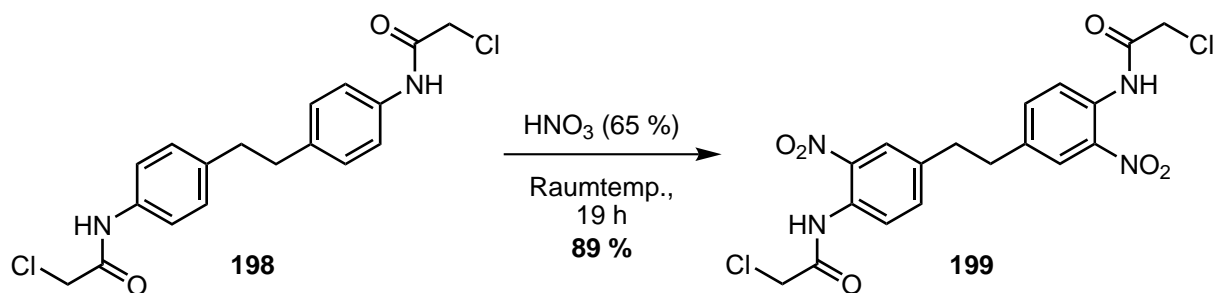


**Abb. 7.21:** Die Darstellung des Bis-Chloracetamids **198** aus dem Diamin **173** gelang mit einer Ausbeute von 77 %.

### 7.8.6 Nitrierung von

#### *N,N'*-[Ethan-1,2-diylbis(4,1-phenylen)]bis(2-chloracetamid) (**198**)

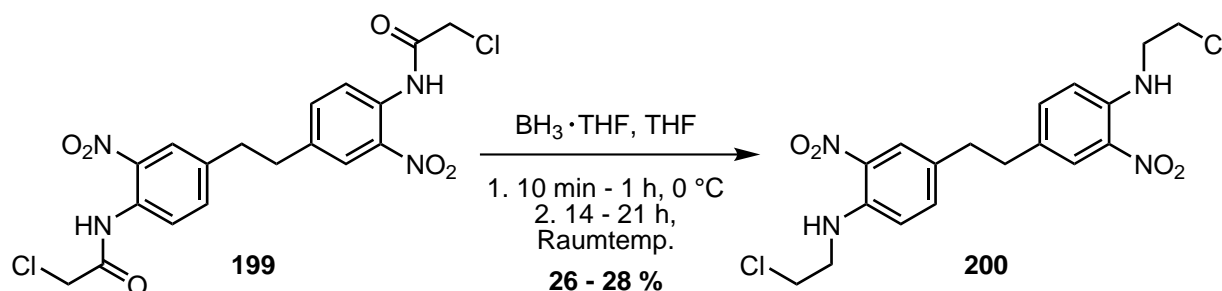
Nach ECKENROTH und DONNER<sup>[461]</sup> gelingt die Nitrierung von 2-Chlor-*N*-(*p*-tolyl)acetamid bereits bei Raumtemperatur mit Salpetersäure. Für das Diamid **198** wurde nach dieser Methode eine Ausbeute von 89 % erhalten (**Abb. 7.22**). Im Vergleich zu der Vorschrift von ECKENROTH und DONNER<sup>[461]</sup> musste die Reaktionszeit allerdings auf 19 Stunden erhöht werden. Das Produkt ließ sich aus dem Reaktionsgemisch abfiltrieren und wurde mit Wasser und *n*-Pentan gewaschen. Durch Umkristallisation aus Toluol lässt sich das Dinitroprodukt **199** in Form von nadelförmigen Kristallen erhalten.



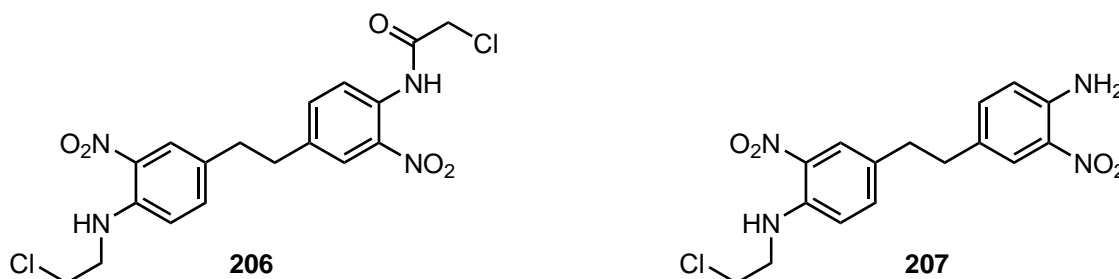
**Abb. 7.22:** Die Nitrierung des Diamids **198** in Anlehnung an ECKENROTH und DONNER<sup>[461]</sup> lieferte eine Ausbeute von 89 %.

### 7.8.7 Reduktion von *N,N'*-[Ethan-1,2-diylbis(2-nitro-4,1-phenylen)]bis(2-chloracetamid) (**199**)

Die anschließende Reduktion der Amide wurde mit Boran-Tetrahydrofuran durchgeführt. Die Ausbeute betrug dabei 26–28 % (**Abb. 7.23**). Neben dem Bis-Chlorethylamin **200** konnte zudem das einfach reduzierte Produkt **206** identifiziert werden. Darüber hinaus wurde ebenfalls die Spaltung der C–N-Bindung des Amids festgestellt (vgl. **Abschnitte 4.7.1** und **4.8.1**), da auch das Produkt **207** mit nur einem Chlorethylamin und einem primären Amin nachgewiesen werden konnte (**Abb. 7.24**).



**Abb. 7.23:** Die Reduktion des Diamids **199** zum Diamin **200** erreichte mit Boran-Tetrahydrofuran bei Raumtemperatur Ausbeuten von 26–28 %.



**Abb. 7.24:** Nebenprodukte der Reduktion des Diamids **199** mit Boran-Tetrahydrofuran.

### 7.8.8 Schützung von

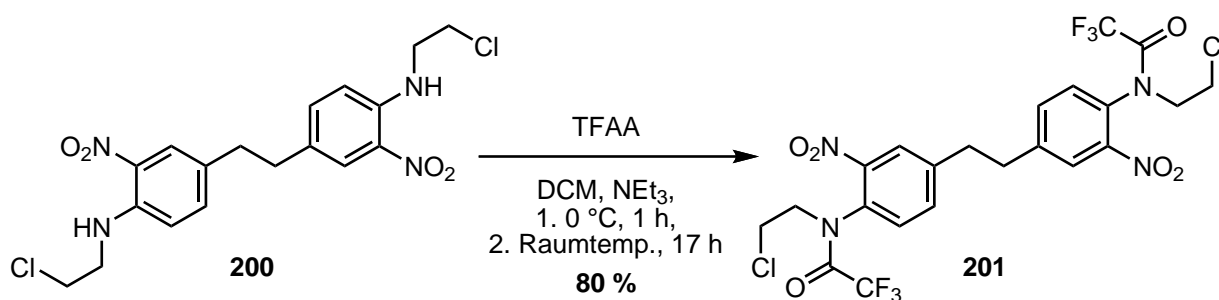
#### 4,4'-(Ethan-1,2-diyl)bis[*N*-(2-chlorethyl)-2-nitroanilin] (**200**)

In Anlehnung an die Vorschrift von BOUGRIN *et al.*<sup>[286]</sup> für die Trifluoracetylierung von *ortho*-Phenylendiaminen (vgl. **Abschnitt 4.3.1**) war die Synthese des Trifluoracetamids **201** nicht erfolgreich. Nach mehreren Versuchen der Umsetzung des Amins **200** mit 18–85 Äquivalenten Trifluoressigsäureanhydrid bei 25 °C im Ultraschallbad deuteten die Reaktionskontrollen auch nach Zugabe von Triethylamin auf eine unvollständige Diamidbildung hin.

Ohne Ultraschall konnten bei der Umsetzung des Amins **200** mit 4.4 Äquivalenten Trifluoressigsäureanhydrid nach einer Stunde bei 0 °C in trockenem Dichlormethan mit Triethylamin<sup>[462]</sup>

neben dem Edukt **200** zwei weitere Spots bei der dünnschichtchromatographischen Reaktionskontrolle beobachtet werden. Auch nach 16 Stunden bei Raumtemperatur war die Umsetzung noch nicht vollständig. Erst nach Zugabe eines großen Überschusses Trifluoressigsäureanhydrid unter Rückfluss wurden nur noch die beiden Produkte detektiert. Nach der Aufarbeitung konnte ein Produkt erhalten werden, dessen NMR-Spektren auf die Bildung von Rotameren hindeutete.

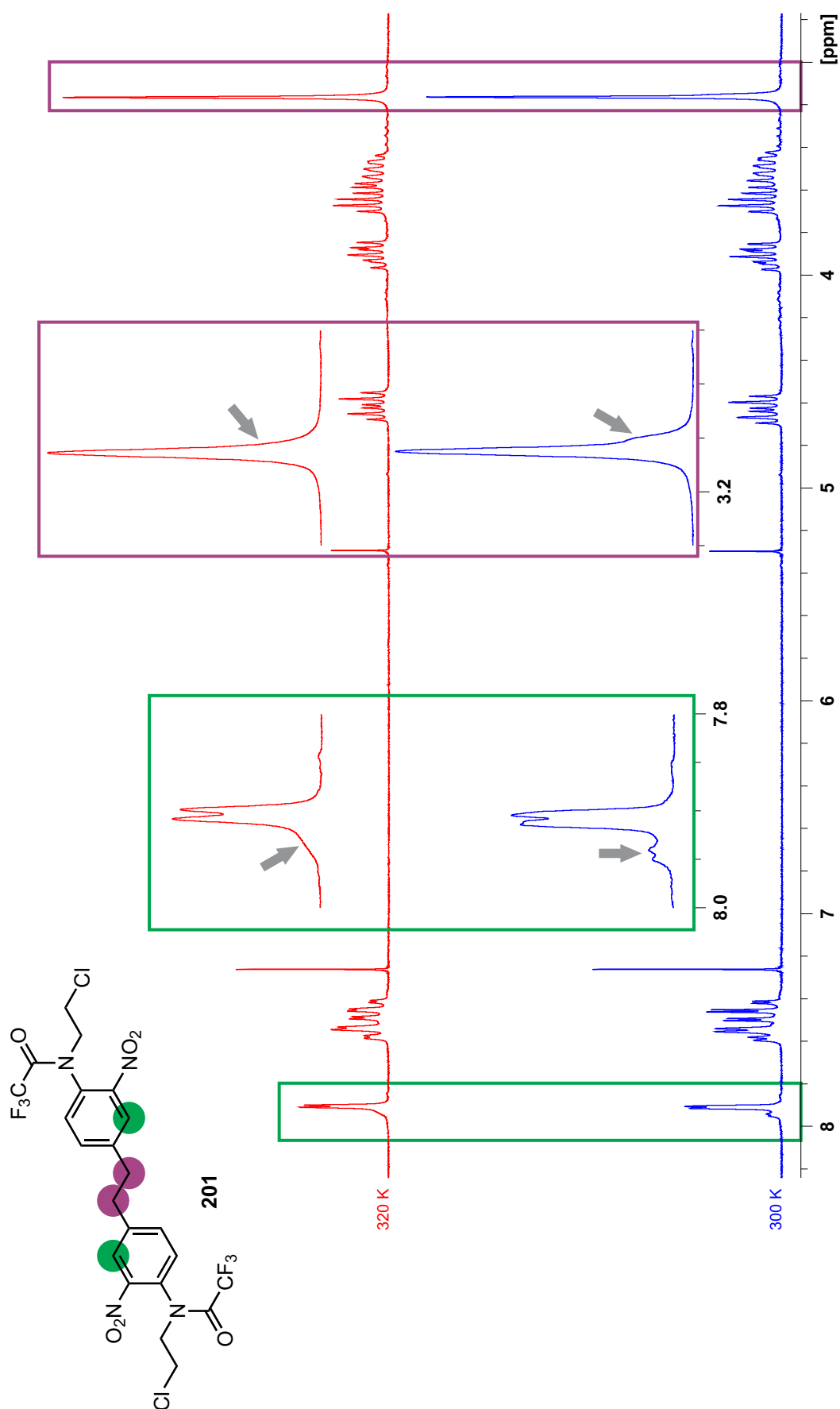
Mit einem fünfzigfachen Überschuss Trifluoressigsäureanhydrid wurde das Trifluoracetamid **201** in einer Ausbeute von 80 % erhalten (**Abb. 7.25**). Dazu wurde das Bis-Chlorethylamin **200** zusammen mit 10 Äquivalenten Triethylamin bei 0 °C in trockenem Dichlormethan gelöst und anschließend tropfenweise mit dem Anhydrid versetzt. Nach einer Stunde Rühren bei 0 °C wurde für weitere 17 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die dünnschichtchromatographische Kontrolle zeigte zwei Spots, welche nach mehrfacher säulenchromatographischer Aufreinigung getrennt werden konnten.



**Abb. 7.25:** Die Umsetzung des Diamins **200** mit Trifluoressigsäureanhydrid (TFAA) und Triethylamin bei Raumtemperatur in Dichlormethan (DCM) lieferte das zweifach geschützte Produkt **201** in einer Ausbeute von 80 %.

In MALDI-Spektren ließ sich das Produkt **201** über den Molekülpeak ( $[M + H]^+ = 619.3$ ) nachweisen. Im EI-Spektrum wies ein Signal bei  $\frac{m}{z} = 572.05$  ( $[M - NO_2]^+$ ) auf die erfolgreiche Zweifachschützung hin, der Molekülpeak konnte dagegen nicht gefunden werden.

Die NMR-Spektren des Diamids **201** zeigten auffällig viele Signale (**Abb. D.81** bis **D.84**). In  $CDCl_3$  konnten bei 500 MHz zwei aromatische Signalsätze für jeweils ein 1,2,4-Substitutionsmuster im Verhältnis von 1:1 identifiziert werden. Die Dubletts von Dubletts für die Protonen an C-5 waren am weitesten gegeneinander verschoben (21.3 Hz). Dagegen lagen die Signalsätze von H-3 und H-6 so nah zusammen, dass der Eindruck entstand, es könnte sich um Tripletts handeln. Dies konnte anhand der Kopplungen und der Tatsache, dass für die meisten Kohlenstoffatome ebenfalls zwei Signale beobachtet wurden, ausgeschlossen werden. Im Aliphatenbereich waren die Chlorethylsubstituenten besonders stark beeinflusst, während für die Ethylenbrücke lediglich eine Verschiebung von 1.2 Hz gemessen werden konnte. Für die Protonen der N-CH<sub>2</sub>-Gruppen lagen zwei Tripletts mit einem Integral von jeweils 1 bei



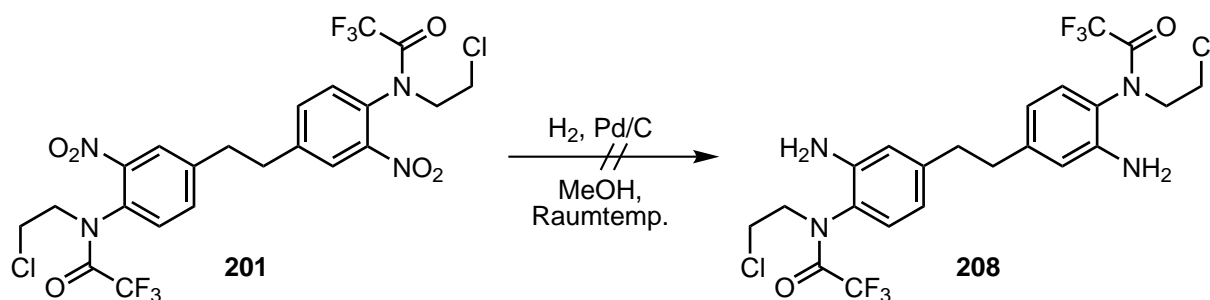
**Abb. 7.26:** Vergleich der  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren des Diamids **201** in  $\text{CDCl}_3$  bei 300 K (blau) und bei 320 K (rot). Die Signale mit der deutlichsten Änderung (graue Pfeile) sind zusätzlich vergrößert dargestellt. Die Zuordnung der Signale ist durch die Hinterlegung beziehungsweise Umrandung kenntlich gemacht.

4.64 ppm und 4.62 ppm sowie ein Multiplett für zwei Protonen bei 3.53–3.45 ppm. Die Signale für die  $\text{CH}_2\text{Cl}$ -Gruppe waren zwei Multipletts für jeweils zwei Protonen bei 3.95–3.87 ppm und 3.69–3.61 ppm. Dieses spricht, ebenso wie das Auftreten von zwei intensiven Signalen im  $^{19}\text{F}$ -NMR-Spektrum, für zwei Rotamere Formen der tertiären Trifluoracetamide.

Darüber hinaus waren in den  $^1\text{H}$ -NMR- und  $^{19}\text{F}$ -NMR-Spektren noch weitere, kleinere Signale neben diesen Hauptsignalen zu sehen. In einem  $^1\text{H}$ -NMR-Experiment in  $\text{CDCl}_3$  konnte mit einer Erhöhung der Temperatur um  $20^\circ\text{C}$  gezeigt werden, dass es sich um einen weiteren Signalsatz des Diamids **201** handelt (**Abb. 7.26**). Dies wurde besonders deutlich an den Signalen der Protonen an C-3 sowie der Ethylenbrücke. Die vorher eindeutig voneinander getrennten  $H$ -3-Signale lagen bei 320 K deutlich näher aneinander und waren nur noch als Schulter zu erkennen. Parallel dazu verschwand mit der höheren Temperatur die vorher noch identifizierbare Schulter der Protonen der Ethylenbrücke. Bei den anderen Signalen waren keine so signifikanten Unterschiede zu erkennen. Da gleichzeitig immer noch die doppelten Signalsätze vorlagen, ist davon auszugehen, dass zusätzlich zu den rotameren Formen der Amide bei 300 K noch eine weitere eingeschränkte Rotation im Diamid **201** vorliegt, welche bereits mit weniger Energie überwunden werden kann.

### 7.8.9 Versuch der Reduktion der Nitrogruppe des Bis-Trifluoracetamids **201**

Die Reduktion der Nitrogruppen wurde mit Wasserstoff an Palladium auf Aktivkohle in Methanol durchgeführt. In der Reaktionskontrolle mittels MALDI-Massenspektrometrie konnte das Produkt nicht nachgewiesen werden (**Abb. 7.27**). Die Signale deuten auf die Bildung von Benzimidazolen sowie Benzopiperazin-Derivaten hin. Zudem scheint die Reduktion selbst nach 19 Stunden nicht vollständig abgelaufen zu sein.



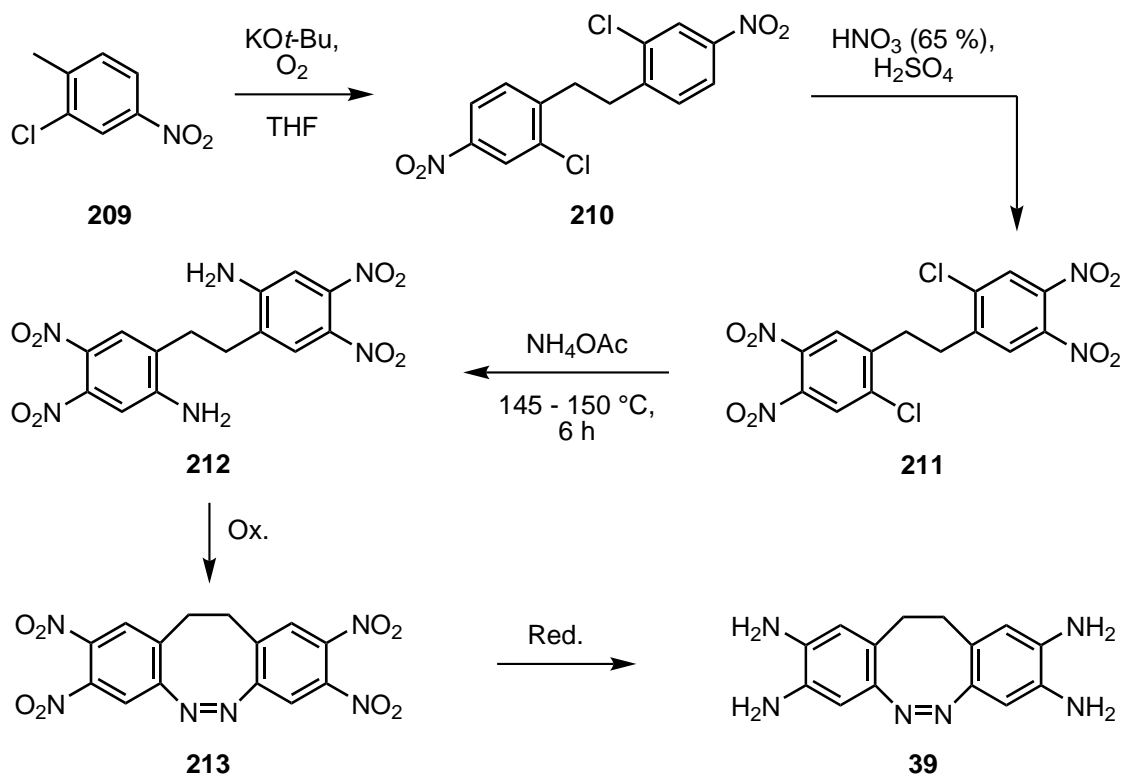
**Abb. 7.27:** Die Hydrierung der Dinitro-Verbindung **201** an Palladium auf Aktivkohle führte nicht zum Diamin **208**, sondern zur Bildung von Benzimidazolen und Benzopiperazin-Derivaten.

Die Reduktion von Nitrogruppen in *ortho*-Position zu einem Amid lässt sich auch mit Eisen in saurer Lösung erreichen, ohne dass große Mengen des entsprechenden Benzimidazols

gebildet werden.<sup>[463]</sup> Für trifluoracetylgeschütztes 3-Nitro-*p*-toluidin wurde von JOSHI *et al.*<sup>[464]</sup> die Reduktion mit Eisen und Salzsäure beschrieben, welche das entsprechende Amin in einer Ausbeute von 71 % lieferte. Die sauren Bedingungen könnten gleichzeitig dafür sorgen, dass die Benzopiperazin-Bildung nicht mehr stattfindet. Im Rahmen dieser Arbeit konnte diese Reduktion allerdings nicht mehr durchgeführt werden.

## 7.9 Versuche zum Aufbau von Tetraaminodiazocin (39) über Nukleophile Substitution am Aromaten

Ein vollständig anderer Weg für den Aufbau des Tetraaminodiazocins **39** wurde im Rahmen der Bachelorarbeit von LENTES<sup>[449]</sup> geplant und beruht auf einer nukleophilen Substitution am Aromaten (**Abb. 7.28**). Dieser geht von 2-Chlor-4-nitrotoluol (**209**) aus, welches zum Diphenylethanderivat **210** dimerisiert<sup>[465,466]</sup> und anschließend in *para*-Position zu den Chlorsubstituenten nitriert werden kann. Schließlich sollen die Chlorsubstituenten durch eine nukleophile Aromatensubstitution in Amine überführt werden. Ausgehend vom Diamin **212** kann über eine Oxidation und eine Reduktion das Tetraaminodiazocin **39** erhalten werden.

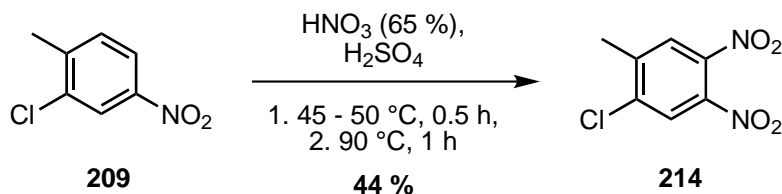


**Abb. 7.28:** Synthesepfad zum Tetraaminodiazocin **39** ausgehend von 2-Chlor-4-nitrotoluol (**209**) über eine nukleophile Aromatensubstitution.



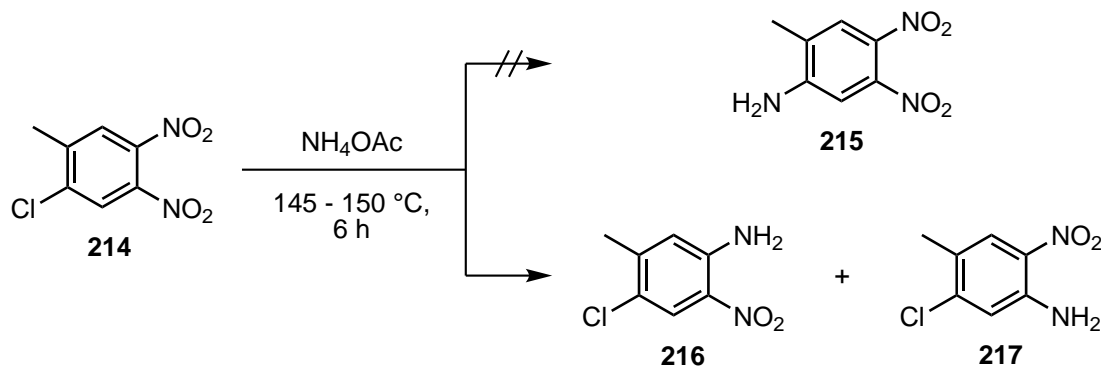
Die größte Unsicherheit ist die Selektivität der nukleophilen Aromatensubstitution. Nach MORGAN und CHALLENGER<sup>[467]</sup> liefert die Umsetzung von 2-Chlor-4,5-dinitrotoluol mit gesättigter alkoholischer Ammoniaklösung ein Gemisch aus 6-Chlor-4-nitro-*m*-toluidin und 6-Chlor-3-nitro-*p*-toluidin, was bedeutet, dass die Nitrogruppen und nicht das Chlorid unter diesen Bedingungen ausgetauscht werden. Laut WOOLLEY und PRINGLE<sup>[465]</sup> wird durch die Umsetzung von 2-Chlor-4,5-dinitrotoluol mit Dimethylamin die Nitrogruppe in *para*-Stellung zum Chlorsubstituenten substituiert. DANDEGAONKER und KANABUR<sup>[468]</sup> berichten dagegen, dass die Umsetzung von 1,2-Dichlor-4,5-dinitrobenzol mit Ammoniumacetat in der Hitze zur Substitution von Chlor führt.

Um die Selektivität der nukleophilen Substitution am Aromaten zu klären, sollte zunächst getestet werden, in welcher Position die Substitution nach DANDEGAONKER und KANABUR<sup>[468]</sup> mit Ammoniumacetat und 2-Chlor-4,5-dinitrotoluol (**214**) abläuft. Dazu wurde zunächst 2-Chlor-4-nitrotoluol (**209**) nitriert (Abb. 7.29).<sup>[465,469]</sup> Die Mononitroverbindung **209** wurde in konzentrierter Schwefelsäure auf 45–50 °C erwärmt und mit Salpetersäure (65 %) versetzt. Nach einer halben Stunde wurde die Temperatur auf 90 °C erhöht und eine weitere Stunde gerührt. Das Produkt **214** wurde in einer Ausbeute von 44 % (Literatur: >85 %<sup>[469]</sup>) erhalten.



**Abb. 7.29:** Das Dinitroprodukt **214** konnte durch die Nitrierung von 2-Chlor-4-nitrotoluol (**209**) in einer Ausbeute von 44 % erhalten werden.

LENTES<sup>[449]</sup> stellte fest, dass beim Erhitzen der Dinitroverbindung **214** mit Ammoniumacetat ebenfalls die Nitrogruppen ausgetauscht werden (s. Abb. 7.30).



**Abb. 7.30:** Die nukleophile Aromatensubstitution nach DANDEGAONKER und KANABUR<sup>[468]</sup> führte bei 2-Chlor-4,5-dinitrotoluol (**214**) zu einem 5:3-Gemisch der *m*- und *p*-Toluidine **216** und **217** und nicht zum Dinitro-*o*-toluidin **215**.

Mittels GC-MS konnte eine Molekülmasse von  $\frac{m}{z} = 186$  und über das  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum ein Verhältnis von 5:3 der beiden Isomere **216** und **217** bestimmt werden.

Möglicherweise lässt sich die Substitution des Halogens mit höheren Temperaturen erreichen. Allerdings ist die Nitrogruppe eine bessere Abgangsgruppe als Chlorid.<sup>[470]</sup> Somit sollte die Substitution der Nitrogruppe an *C*-5 am besten ablaufen, da sie sich in *ortho*-Stellung zur zweiten Nitrogruppe und in *para*-Stellung zum Chlor befindet und folglich besser aktiviert ist als die Nitrogruppe an *C*-4. Da Fluor eine noch höhere Abgangstendenz aufweist als eine Nitrogruppe,<sup>[470]</sup> könnte dieses bei gleichem Substitutionsmuster bevorzugt ausgetauscht werden. In diesem Fall muss die Reaktion von 2-Fluor-4,5-dinitrotoluol ausgehen. Aufgrund der Tatsache, dass zum Zeitpunkt dieser Versuche keine oxidative Methode zur Synthese von Diazocinen aus den Diaminen erfolgreich aus der Literatur übertragen werden konnte, wurden keine weiteren Versuche unternommen.

# Lichtgetriebene Spin-Schaltung von Eisen(III)-Tetraphenylporphyrin

In der Photosynthese<sup>[31–33]</sup> und der Atmungskette<sup>[35,36]</sup> spielen Cytochrome eine wichtige Rolle in der Elektronentransportkette zur Aufrechterhaltung des Protonengradienten, welcher die ATP-Synthase antreibt. Ein für die dabei ablaufenden Redoxprozesse elementarer Bestandteil der Cytochrome sind Eisenporphyrine (Häme), deren Eigenschaften insbesondere von den axialen Liganden beeinflusst werden.<sup>[471]</sup>

Darauf basiert die Funktion von Cytochrom P450, welches in der Lage ist, Alkane oder Aromaten zu hydroxylieren.<sup>[472]</sup> Die Bindung eines Substrats verursacht die Dekoordination von Wasser am Eisen(III) der Häm-Gruppe, wobei es vom sechsfach koordinierten Low-Spin in den fünffach koordinierten High-Spin-Zustand übergeht.<sup>[472,473]</sup> Mit dieser Änderung des Spinzustands von  $S = \frac{1}{2}$  zu  $S = \frac{5}{2}$  geht eine Erhöhung des Redoxpotentials einher.<sup>[474]</sup> Dadurch kann das Zentralion besser reduziert und der Katalysezyklus in Gang gesetzt werden.<sup>[472,473]</sup>

Mit Blick auf die Veränderung der Eigenschaften durch die axialen Liganden wurden synthetische Eisen(III)-Porphyrine als Modellsysteme für Hämoproteine untersucht.<sup>[471,475–477]</sup> Imidazole und Pyridine mit einem starken Ligandenfeld führen zu sechsfach koordinierten Low-Spin-Komplexen ( $S = \frac{1}{2}$ ).<sup>[478–480]</sup> Anionen wie Chlorid, Thiolat und Azid führen mit ihrem schwächeren Ligandenfeld zur Bildung von fünffach koordinierten High-Spin-Komplexen ( $S = \frac{5}{2}$ ).<sup>[480–482]</sup> Mittelstarke Liganden mit geringer Ligandenfeldstärke, wie Dimethylsulfoxid, können in Anwesenheit von schwach koordinierenden Gegenionen sechsfach koordinierte High-Spin-Komplexe bilden.<sup>[483–486]</sup> Für unkoordiniertes Eisen(III)-Tetraphenylporphyrin wird ein Intermediate-Spin ( $S = \frac{3}{2}$ ) angenommen.<sup>[471,487,488]</sup> Allerdings führen bereits Perchlorat und andere schwach koordinierende axiale Liganden mit schwachem Ligandenfeld zu einem Admixed-Spin ( $S = \frac{5}{2}, \frac{3}{2}$ ), bei dem der Energieunterschied zwischen Intermediate-Spin und High-Spin in der Größenordnung der Spin-Bahn-Kopplung liegt.<sup>[483,488–494]</sup> Durch eine geeignete Wahl des Porphyrin-Grundgerüsts und der axialen Liganden lässt sich somit gezielt ein Spinzustand einstellen. Dabei muss jedoch der Einfluss des Lösungsmittels auf den Spinzustand beachtet werden.<sup>[493–496]</sup>

An Nickel-Porphyrinen wurde bereits das Prinzip der lichtgetriebenen, koordinationsinduzierten Spinschaltung mit photodissoziierbaren Liganden beschrieben.<sup>[497–499]</sup> Nach diesem Prinzip lässt sich der Spinzustand verändern, indem durch Belichtung eine reversible Dekoordination der axialen Liganden ausgelöst wird. Die quadratisch planare Konformation von Nickel(II)-Porphyrinen ist diamagnetisch mit einem Spin von  $S = 0$  (Low-Spin). Die axialen Liganden führen zu einem Spin von  $S = 1$  (High-Spin), was zu einem Paramagnetismus von fünf- und sechsfach koordinierten Nickel(II)-Porphyrinen führt.<sup>[500–503]</sup>

Durch die Verknüpfung eines photoschaltbaren Liganden mit dem Porphyrin-Grundgerüst wurde das erste Beispiel von magnetischer Bistabilität eines Einzelmoleküls in Lösung bei Raumtemperatur realisiert.<sup>[204]</sup> Solche Systeme wurden in Hinblick auf eine Anwendung als photoschaltbare MRT-Kontrastmittel untersucht.<sup>[504–507]</sup> In dieser Hinsicht ist es von Interesse, die lichtinduzierte Spinschaltung von Eisen(III) zu untersuchen, welches mit  $\Delta S = 2$  einen deutlich größeren Unterschied zwischen High-Spin und Low-Spin-Zustand aufweist. Dazu wurde das Prinzip der photodissoziierbaren Liganden auf Eisen(III)-Tetraphenylporphyrin übertragen und das System auf die magnetischen sowie elektronischen Eigenschaften untersucht.

Für das Verständnis der ablaufenden Prozesse war es von elementarer Bedeutung, die Gleichgewichtskonstanten zu bestimmen und die beteiligten Spezies zu identifizieren. Um dies zu erreichen, wurde im Rahmen dieser Arbeit eine numerische Analyse der Bindungsisothermen der Titrationsexperimente des Eisen(III)-Tetraphenylporphyrins mit den verwendeten Lösungsmitteln sowie dem als photodissoziierbaren Liganden eingesetzten Azopyridin durchgeführt. Dafür wurde das Equilibrium Speciation Tool<sup>[508]</sup> zusammen mit dem in Microsoft® Excel® integrierten Solver verwendet.

Die Ergebnisse wurden in der Zeitschrift *Nature Communications* veröffentlicht. Die Bestimmung der Komplexbildungskonstanten aus den Bindungsisothermen wurde im Rahmen der vorliegenden Dissertation durchgeführt.

## 8.1 Light-controlled switching of the spin state of iron(III)

Sreejith Shankar, Morten Peters, Kim Steinborn, Bahne Krahwinkel, Frank D. Sönnichsen, Dirk Grote, Wolfram Sander, Thomas Lohmiller, Olaf Rüdiger & Rainer Herges

*Nature Communications* **2018**, 9, 4750.

**DOI:** 10.1038/s41467-018-07023-1

### Wissenschaftlicher Beitrag zu dieser Veröffentlichung

Mein Beitrag zu dieser Veröffentlichung bestand in der numerischen Analyse der Bindungsisothermen, der Bestimmung der scheinbaren Gleichgewichtskonstanten und der Berechnung der Konzentrationen der beteiligten Spezies im Titrationsverlauf sowie in den Schaltexperimenten. Anhand der aus den Analysen erhaltenen Ergebnisse habe ich weitere Titrationsexperimente vorgeschlagen und gemeinsam mit B. KRAHWINKEL geplant.

## Rights and Permissions

**Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons license, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons license and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

## Reprints and Permissions

**Title:** Light-controlled switching of the spin state of iron(III)  
**Author:** Sreejith Shankar *et al.*  
**Publication:** Nature Communications  
**Publisher:** Springer Nature  
**Date:** Nov 12, 2018

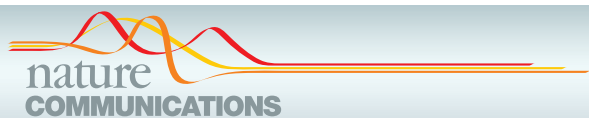
Copyright © 2018, Springer Nature

## Creative Commons

This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons CC BY license, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

You are not required to obtain permission to reuse this article.

To request permission for a type of use not listed, please contact Springer Nature



## ARTICLE

DOI: 10.1038/s41467-018-07023-1

OPEN

# Light-controlled switching of the spin state of iron(III)

Sreejith Shankar<sup>1,2</sup>, Morten Peters<sup>1</sup>, Kim Steinborn<sup>1</sup>, Bahne Krahwinkel<sup>1</sup>, Frank D. Sönnichsen<sup>1</sup>, Dirk Grote<sup>3</sup>, Wolfram Sander<sup>3</sup>, Thomas Lohmiller<sup>4,5</sup>, Olaf Rüdiger<sup>4</sup> & Rainer Herges<sup>1</sup>

Controlled switching of the spin state of transition metal ions, particularly of Fe<sup>II</sup> and Fe<sup>III</sup>, is a prerequisite to achieve selectivity, efficiency, and catalysis in a number of metalloenzymes. Here we report on an iron(III) porphyrin with a photochromic axial ligand which, upon irradiation with two different wavelengths reversibly switches its spin state between low-spin ( $S = 1/2$ ) and high-spin ( $S = 5/2$ ) in solution (DMSO-acetone, 2:598). The switching efficiency is 76% at room temperature. The system is neither oxygen nor water sensitive, and no fatigue was observed after more than 1000 switching cycles. Concomitant with the spin-flip is a change in redox potential by -60 mV. Besides serving as a simple model for the first step of the cytochrome P450 catalytic cycle, the spin switch can be used to switch the spin-lattice relaxation time  $T_1$  of the water protons by a factor of 15.

<sup>1</sup>Otto Diels-Institute for Organic Chemistry, University of Kiel, 24118 Kiel, Germany. <sup>2</sup>Photosciences and Photonics Section, Chemical Sciences and Technology Division, CSIR - National Institute for Interdisciplinary Sciences and Technology (CSIR - NIIST), Industrial Estate P.O., Pappanamcode, Thiruvananthapuram 695019, India. <sup>3</sup>Ruhr-Universität Bochum, Organic Chemistry II, 44801 Bochum, Germany. <sup>4</sup>Max-Planck-Institute for Chemical Energy Conversion, 45470 Mülheim a. d. Ruhr, Germany. <sup>5</sup>Present address: Berlin Joint EPR Lab, Institute for Nanospectroscopy, Helmholtz-Zentrum Berlin für Materialien und Energie, Kekuléstraße 5, 12489 Berlin, Germany. Correspondence and requests for materials should be addressed to R.H.(email: rherges@oc.uni-kiel.de)

Spin-state switching is the key step in a number of enzymatic reactions, particularly in C-H activation processes. Controlled spin flips guide reactants and intermediates into reaction pathways with low barriers, and induce catalytic cycles leading to products that otherwise would be formed only under drastic reaction conditions. Cytochrome P450 is a particularly well-investigated example<sup>1,2</sup>. Substrate binding to cytochrome P450 triggers a change in the spin state of the heme-bound Fe(III) from the resting state, low spin ( $S = 1/2$ ), to high spin ( $S = 5/2$ ). Concomitantly, the reduction potential changes, and a cascade of reactions follows, leading to the selective oxidation of alkyl and aromatic C-H bonds. Methane monooxygenases (MMOs) even convert methane to methanol under ambient conditions<sup>3</sup>, a process without precedence in artificial systems. Besides the importance in spin-catalysis, molecular spin-state switching in solution and on surfaces is gaining importance in other fields as well. Molecular spin switches have been proposed as components in molecular electronics, photonics, and spintronics<sup>4</sup>. Particularly interesting, as well, is their potential use as responsive contrast agents in magnetic resonance imaging (MRI), providing spatial information of metabolic parameters *in vivo*<sup>5</sup>.

Whereas spin-state switching in the solid state (spin-crossover mainly in Fe(II) complexes) is a well-investigated phenomenon, the first magnetically bistable compound in solution was published only recently (2011)<sup>6</sup>. Since then, research in the field considerably gained momentum<sup>7–10</sup>. The original molecular spin switches were based on Ni(II) porphyrins<sup>11–13</sup>. The square planar complexes are diamagnetic ( $S = 0$ ), but turn paramagnetic ( $S = 1$ ) upon coordination of axial ligands. Coordination/decoordination from the Ni ion was achieved by the use of photoswitchable axial ligands that were either covalently bound to the porphyrin or substituted in such a way that the *cis* configuration would not bind because of steric hindrance. A number of further transition metal ions change their spin state upon changing their coordination number, such as  $\text{Fe}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{3+}$ ,  $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Mn}^{2+}$ , and  $\text{Mn}^{3+}$ , providing larger variations ( $\Delta\mu$ ) in their magnetic moments than  $\text{Ni}^{2+}$ .

Herein, we report the first photoswitchable, magnetically bistable Fe(III) porphyrin in solution that is stable at ambient conditions in solution, including moisture and air. Upon irradiation with light of 365 and 435 nm, the spin-state switches reversibly between low spin ( $S = 1/2$ ) and high spin ( $S = 5/2$ ), accompanied by a change in redox potential. The species involved and their spin states are characterized using several independent methods, and the mechanism is elucidated in detail.

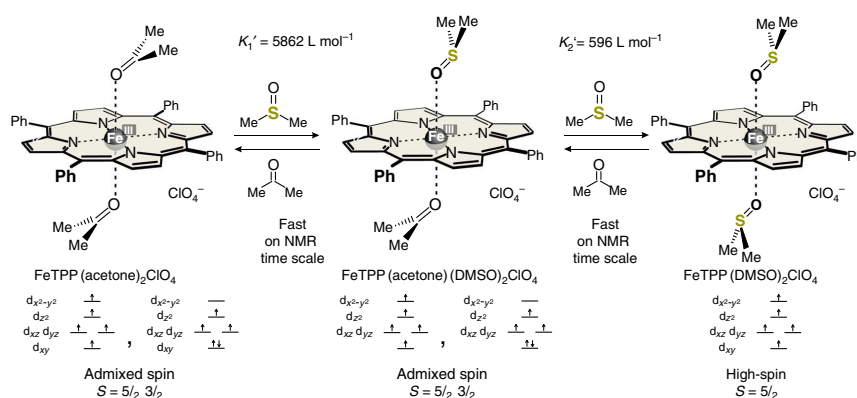
## Results

**Spectroscopic investigations.** In terms of redox behavior and spin states, iron is probably the most complicated and adaptable element in the periodic table. A number of different spin states are possible in every oxidation state, many of which are close in energy. More than 3000 papers have been published solely on iron porphyrins, particularly in view of their biological relevance. Several reviews summarize the field<sup>14,15</sup>. Iron(III) porphyrins exhibit four different spin states: low spin,  $S = 1/2$ , ( $d_{xz}d_{yz}$ )<sup>4</sup>( $d_{xy}$ )<sup>1</sup>, low spin,  $S = 1/2$ , ( $d_{xy}$ )<sup>2</sup>( $d_{xz}d_{yz}$ )<sup>3</sup>, intermediate spin,  $S = 3/2$ , ( $d_{xy}$ )<sup>2</sup>( $d_{xz}d_{yz}$ )<sup>2</sup>( $d_{z^2}$ )<sup>1</sup>, and high spin,  $S = 5/2$ , ( $d_{xy}$ ,  $d_{xz}$ ,  $d_{yz}$ ,  $d_{z^2}$ ,  $d_{x^2-y^2}$ )<sup>2</sup>. Moreover, if the energy difference of intermediate spin ( $S = 3/2$ ) and high spin ( $S = 5/2$ ) is close to the spin-orbit coupling constant (which is mostly the case), linear combinations of high-spin and intermediate-spin states are formed, which have been coined admixed-spin states,  $S = a \cdot 3/2 + (1 - a) \cdot 5/2$  ( $a = 0-1$ )<sup>16</sup>. The axial ligands and the nature of the porphyrin are the primary determinants of the spin state. Pure 4-coordinate Fe(III) porphyrins without axial coordination are intermediate spin ( $S = 3/2$ )<sup>17</sup>. Axial

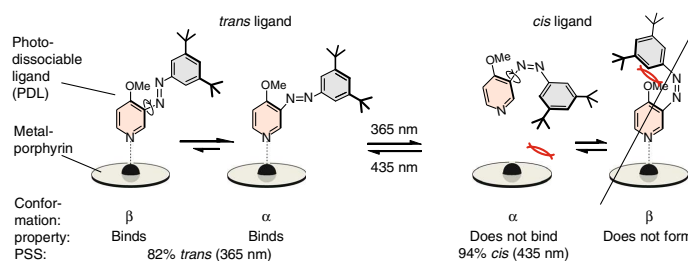
coordination of two oxygen ligands gives rise to an admixed-spin state ( $S = 3/2, 5/2$ ) if they are weak, or a high-spin species ( $S = 5/2$ ) if they are strong. Fe(III) porphyrins with two strong nitrogen ligands are low spin ( $S = 1/2$ ). Besides their electronic properties, the steric bulk of axial ligands is decisive in controlling the spin state. Bulky substituents neighboring the coordinating nitrogen atom not only reduce the binding constant, but also favor the high-spin state<sup>18</sup>. If the counter-ion is weakly binding (e.g.,  $\text{ClO}_4^-$ ) and the axial ligands are weak, more basic porphyrins (i.e., electron-donating substituents) favor admixed-spin states, and less basic porphyrins (electron-withdrawing substituents) favor low-spin states. Strongly binding anions, such as chloride in the absence of axial ligands, favor the formation of high-spin complexes. Hydrogen bonding to the chloride weakens coordination and the spin-state changes to intermediate spin<sup>19</sup>. Upon judicious choice of the electronic and steric properties of the porphyrin and axial ligands, the complexes can be tuned in such a way that they are close to the  $S = 1/2 \rightleftharpoons S = 5/2$  spin-crossover point<sup>20,21</sup>. In this region, small changes in ligand field strength or steric hindrance would switch the spin state of Fe(III). Since spin-state chemistry and axial ligand exchange processes of Fe(III) porphyrin complexes are very intricate, we used several independent methods to characterize our compounds in solution: (a) proton nuclear magnetic resonance (<sup>1</sup>H NMR) pyrrole and phenyl shifts, (b) ultraviolet-visible (UV-vis) absorption, (c) magnetic moments, and (d) electron paramagnetic resonance (EPR) spectroscopy. The largest change in spin state ( $\Delta S = 2$ ) in Fe(III) porphyrins is achieved upon switching between high spin ( $S = 5/2$ ) and low spin ( $S = 1/2$ ). In designing our molecular spin switch, we avoided admixed-spin ( $S = 5/2, 3/2$ ) and intermediate-spin states ( $S = 3/2$ ), not only because they reduce the change in magnetic moment ( $\Delta\mu$ ) but also because these species are sensitive to water and oxygen, and they are difficult to characterize (e.g., the <sup>1</sup>H NMR pyrrole shift varies between +80 and -63 ppm)<sup>14</sup>. To achieve a reliable, robust, and large spin switch, we designed a system which would change the axial coordination between two strong oxygen ligands (high spin,  $S = 5/2$ ) and two strong nitrogen ligands (low spin,  $S = 1/2$ ) upon irradiation with two different wavelengths.

For our experiments, we chose the readily available Fe(III) tetraphenylporphyrin perchlorate ( $\text{FeTPPClO}_4$ ) as the base porphyrin, and photoswitchable azopyridines as axial ligands (photodissociable ligands, PDLs).  $\text{FeTPPClO}_4$  is admixed-spin ( $S = 3/2, 5/2$ ) in non-coordinating and weakly coordinating solvents<sup>11,22–24</sup>, and very sensitive towards water and oxygen<sup>25</sup>. In acetone, a 6-coordinate complex (Fig. 1) is formed with two weakly binding acetone molecules as axial ligands. The formation constants  $K_1' = 0.82$  and  $K_2' = 1.08 \text{ L mol}^{-1}$  have been determined by following the <sup>1</sup>H NMR shifts of the phenyl protons upon titration of a solution of  $\text{FeTPPClO}_4$  in  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  with acetone-*d*<sub>6</sub> (see Supplementary Figures 21, 24, 25, Supplementary Table 4, and Methods, Calculation of apparent equilibrium constants). Pyrrole shift (40.2 ppm), magnetic moment (4.5 B.M., see Methods, Magnetic susceptibility—Evans measurements) and EPR signals (medium-intensity, high-spin signals at  $g = 5.94$  and 2.0, and a very small signal at  $g = 4.7-4.8$ )<sup>16</sup> (see Supplementary Figures 36–37 and Methods, EPR spectroscopy) are indicative that the species is admixed spin with a substantial contribution of high spin. To generate a pure high-spin ( $S = 5/2$ ) complex, and to increase  $\Delta S$  upon switching, we added dimethyl sulfoxide (DMSO)-*d*<sub>6</sub> to the solution which is known to form a 2:1 high-spin ( $S = 5/2$ ) complex with  $\text{FeTPPClO}_4$  (Fig. 1 and Supplementary Figure 1)<sup>26</sup>. High-spin iron(III) porphyrins exhibit a typical Q band at ~690 nm (Supplementary Figure 19a). Upon titration with DMSO and monitoring the increase of the absorption at 686 nm, we





**Fig. 1** Determination of formation constants. Formation constants of high-spin FeTPP(DMSO)<sub>2</sub>ClO<sub>4</sub> determined by following the absorption at 686 nm upon titration of the FeTPP(acetone)<sub>2</sub>ClO<sub>4</sub> complex in acetone with DMSO-d<sub>6</sub> at 25 °C. These values were confirmed by NMR titration



**Fig. 2** Design of the photodissociable ligand (PDL) based on photoswitchable phenyl azopyridine. Irradiation with UV light (365 nm) switches the *trans* isomer to the *cis* form. Visible light triggers reversion back to the *trans* form. The photostationary states (PSS) of the two processes are *trans*/*cis* 75:25 (435 nm), and 6:94 (365 nm). The methoxy group in 4-position of the pyridine was introduced to increase the coordination strength, and to prevent the formation of the  $\beta$  conformation of the *cis* isomer. The two *t*-Bu groups at the phenyl ring increase steric repulsion with the porphyrin in the *cis* form, however, have no effect on the coordination of the *trans* configuration

determined the complex formation constants  $K_1' = 5862 \text{ L mol}^{-1}$  and  $K_2' = 596 \text{ L mol}^{-1}$  (see Supplementary Figures 19b, 26–28). These formation constants were confirmed by NMR titration ( $K_1' = 5372 \text{ L mol}^{-1}$  and  $K_2' = 580 \text{ L mol}^{-1}$ ) following the phenyl and pyrrole shifts (see Supplementary Figures 22, 29, 30, Supplementary Table 7, and Methods, Calculation of Apparent equilibrium constants)<sup>27,28</sup>.

The magnetic moment of 5.8 B.M. (Evans, see Methods, Magnetic susceptibility—Evans measurements) and the EPR data (large-intensity, high-spin signals at  $g = 5.92$  and 2.0, see Supplementary Figure 36 and Methods, Electron paramagnetic resonance (EPR) spectroscopy) confirm a high-spin  $S = 5/2$  state for a solution of 0.2 mM FeTPP<sup>+</sup> and 47.12 mM DMSO-*d*<sub>6</sub> in acetone-*d*<sub>6</sub>. The precise composition of the solution derived from  $K_1'$  and  $K_2'$  is 0.01% FeTPP(acetone)<sub>2</sub><sup>+</sup>, 3.5% FeTPP(acetone)(DMSO)<sup>+</sup>, and 96.5% FeTPP(DMSO)<sub>2</sub><sup>+</sup>. This stable solution, mainly consisting of high-spin FeTPP(DMSO)<sub>2</sub>ClO<sub>4</sub>, was used for further switching experiments with PDLs based on azopyridine.

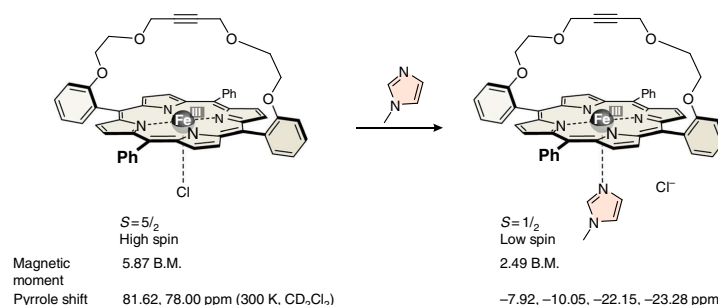
**Azopyridine-based PDL.** The azopyridine was designed in such a way that it strongly coordinates to Fe(III) in its *trans* configuration (Fig. 2), forming a low-spin  $S = 1/2$  complex. However, upon switching to the *cis* isomer under UV light, steric hindrance

between the *t*-Bu groups and the porphyrin ring prevents binding (for the synthesis of the azopyridine see Supplementary Figure 41 and Methods, Synthesis)<sup>29,30</sup>.

Irradiation with visible light (435 nm) regenerates the *trans* isomer which returns to the coordination site. Conversion of the thermodynamically more stable *trans* to the metastable *cis* isomer with UV light is very efficient. The photostationary state (PSS) at 365 nm is 94% *cis*, and 6% *trans*, and the PSS of the back-reaction at 435 nm is 75% *trans*, and 25% *cis* (see Supplementary Figure 5, Supplementary Table 1, and Methods, PSS of the phenyl azopyridine 2 and PSS of azopyridine). This incomplete conversion to the binding *trans* isomer does not compromise the overall switching efficiency, because an excess of the ligand is used<sup>21</sup>. Hence, the azopyridine is ideally suited as a PDL. The PSS are virtually the same in the presence of the porphyrin (Supplementary Figure 6, Supplementary Tables 1, 11, 12). Obviously, no quenching of the excited state of the azopyridine by the porphyrin occurs. Substitution of the pyridine ring in 4-position with a methoxy group was necessary to increase the binding constant, and to prevent the formation of the  $\beta$  conformation of the *cis* isomer (see Fig. 2 and Supplementary Figure 4). Thermal half-life of the metastable *cis* isomer with 164 days at 27 °C is very long (Supplementary Figure 7). In the presence of the Fe(III) porphyrin the half-life is reduced to 18 days which is still more than sufficient to serve as a

## ARTICLE

NATURE COMMUNICATIONS | DOI: 10.1038/s41467-018-07023-1



**Fig. 3** A strapped porphyrin as a model compound. A strapped porphyrin was used to model the properties of a 5-coordinate Fe(III) porphyrin with one strong axial nitrogen ligand. The  $^1\text{H}$  NMR pyrrole shifts and the effective magnetic moment indicate that the chloride complex is high spin and the 1:1 imidazole complex is low spin

photochemical switch (see Supplementary Figure 8 and Methods, Half-life ( $t_{1/2}$ ) of *cis* azopyridine (*cis*-2)). With a strong Soret band of the Fe(III) porphyrin around 400 nm (Supplementary Figure 17), the photoexcitation may not be restricted to the PDL; the event of the Fe(III) porphyrin getting excited, at least partially, cannot be rigorously excluded while irradiating at 365 or 435 nm. The porphyrin in its excited state does not seem to have a noticeable impact on the photoisomerization mechanism of the PDL, since the PSS of the ligand remains largely unaffected by the presence or absence of the porphyrin. However, a slightly longer irradiation time is required for the PDL to arrive at its PSS in the presence of the strongly absorbing porphyrin.

### Discussion

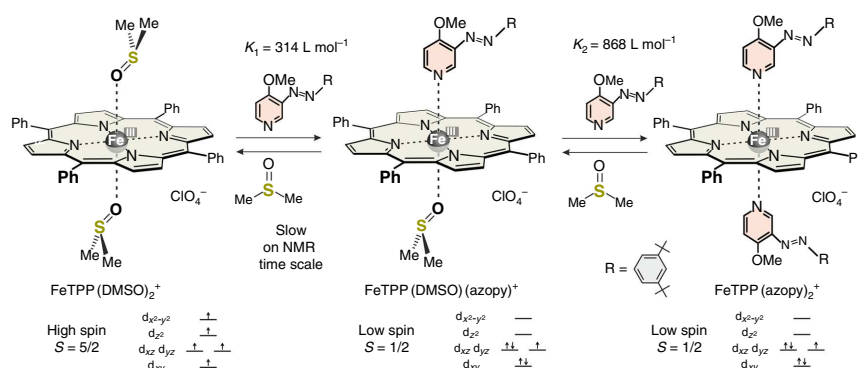
The light-driven spin-state switching experiments with our electronically fine-tuned Fe(III) porphyrin system and the sterically and electronically designed axial ligand were monitored by several methods: NMR, UV-vis, EPR, Evans, and potentiometry, to unanimously determine the structure and magnetic properties of the species involved in the spin-state switching process.

In contrast to acetone/DMSO, axial ligand exchange of DMSO/azopyridine is slow on the NMR time scale. Upon titration of the high-spin acetone/DMSO solution of  $\text{FeTPPClO}_4$  (0.2 mM  $\text{FeTPP}^+$ , 47.12 mM DMSO- $d_6$  in acetone- $d_6$ ) with the PDL, the signal of the pyrrole protons at 68.6 ppm decreases and a new signal at -14.7 ppm appears (Supplementary Figure 2). Unfortunately, the high-spin signal at 68.6 ppm is very broad, and integration of the NMR signals is not sufficiently accurate to derive a binding model, and to accurately determine coordination constants. We therefore monitored the titration by UV-vis spectroscopy (Supplementary Figure 20). High-spin ( $S = 5/2$ )  $\text{FeTPP}^+$  complexes exhibit characteristic bands (Q bands) at 690 nm (Supplementary Figure 19a)<sup>31,32</sup>, whereas low-spin ( $S = 1/2$ )  $\text{FeTPP}^+$  does not absorb above 650 nm (Supplementary Figure 20a). The decreasing absorption at 686 nm as a function of added azopyridine yields a binding isotherm (Supplementary Figure 20b), which was analyzed by non-linear optimization<sup>33</sup> (see Methods, Calculation of apparent equilibrium constants). A binding model that includes all conceivable species should consider the starting complex  $\text{FeTPP}(\text{DMSO})_2^+$ , the mixed complex  $\text{FeTPP}(\text{DMSO})(\text{azopy})^+$ , and the 1:2 complex  $\text{FeTPP}(\text{azopy})_2^+$ . The solution of the initial DMSO complex  $\text{FeTPP}(\text{DMSO})_2^+$  has been thoroughly characterized (see above), the properties of the pure low-spin 1:2 complex  $\text{FeTPP}(\text{azopy})_2^+$  can be determined by dissolving  $\text{FeTPPClO}_4$  in pure 4-methoxypyridine. However, the properties of the mixed complex cannot be directly determined, since it is not a stable species. It is not known whether coordination of a

single strong nitrogen ligand to  $\text{FeTPP}^+$  is sufficient to induce a spin switch to the low-spin state. We therefore synthesized a strapped porphyrin in which one of the two axial binding sites is sterically shielded (Fig. 3, see Methods, Syntheses). The chloride complex (similar to  $\text{FeTPPCl}$ ) is high spin as indicated by the pyrrole proton shifts (81.6, 78.0 ppm), and by the magnetic moment (5.87 B.M., see Methods, Magnetic susceptibility—Evans measurements). Note that in contrast to  $\text{FeTPP}^+$ , the structure of the strapped porphyrin does not exhibit a fourfold symmetry axis and the eight pyrrole protons are not symmetry equivalent. Upon addition of *N*-methyl-imidazole, the chloride is replaced by the strong nitrogen ligand. The coordination of a second ligand is prevented by the bridge. Magnetic moment (2.49 B.M.) and the pyrrole proton shifts (-7.92, -10.05, -22.15, and -23.28 ppm) clearly indicate that the complex is low spin ( $S = 1/2$ ) with a slow exchange of the ligand on the NMR time scale (see Supplementary Figures 42–43 and Methods, Synthesis). Hence, coordination of one nitrogen ligand is sufficient to induce the spin switch.

Based on the properties of the strapped porphyrin, we assume that the mixed complex  $\text{FeTPP}(\text{DMSO})(\text{azopy})^+$  is low spin as well. Further evidence for the low-spin state of the mixed complex is provided by the fact that the fitting of the binding isotherm is considerably superior with the assumption that the spin change is induced by the coordination of the first azopyridine ligand (see Supplementary Figures 31–33 and Methods, Calculation of apparent equilibrium constants). Based on this model, both binding constants  $K_1$  and  $K_2$  can be accurately determined by UV-vis titration of the DMSO complex with the azopyridine (see above). According to the analysis of the binding isotherm, the first DMSO ligand is replaced by azopyridine with  $K_1 = 314 \text{ L mol}^{-1}$  and the second with  $K_2 = 868 \text{ L mol}^{-1}$  (Fig. 4 and Supplementary Table 10). Thus, azopyridine is a much stronger ligand than DMSO and displacement of the second DMSO is much more favorable than expulsion of the first DMSO ligand. Therefore, the concentration of the mixed (DMSO/azopyridine) complex is always small. This is favorable for our spin switching efficiency, because the isomerization of one azopyridine ligand should facilitate the replacement of the second by DMSO leading to an efficient conversion to the high-spin  $\text{FeTPP}(\text{DMSO})_2^+$  complex.

Spectroscopic parameters as well as magnetic properties consistently prove that the addition of azopyridine converts the high-spin ( $S = 5/2$ )  $\text{FeTPP}(\text{DMSO})_2^+$  to a low-spin ( $S = 1/2$ ) complex. Upon addition of 75 equivalents of *trans* azopyridine to a solution of 0.1 mM  $\text{FeTPP}^+$ , and 25.87 mM DMSO- $d_6$  in acetone, the EPR high-spin signals at  $g = 5.92$  and 2.0 are reduced to approximately 3% of their initial intensity (see Supplementary



**Fig. 4** Titration of high-spin  $\text{FeTPP}(\text{DMSO})_2^+$  with the photodissociable ligand (PDL) azopyridine. The binding isotherm was derived from the decrease of the UV-vis absorption band at 686 nm upon addition of the *trans* azopyridine to a solution of 0.1 mM  $\text{FeTPP}^+$ , and 25.87 mM  $\text{DMSO}-d_6$  in acetone- $d_6$  at 25 °C (see Methods, Far-vis spectroscopy of the spin-state changes and Calculation of apparent equilibrium constants). The binding constants  $K_1$  and  $K_2$  were determined under the assumption that the mixed complex  $\text{FeTPP}(\text{DMSO})(\text{azopyridine})^+$  is low spin

Figure 36 and Methods, EPR spectroscopy), and the UV-vis absorption at 686 nm almost completely vanished (Supplementary Figure 20a). According to Evans measurements (see Methods, Magnetic susceptibility—Evans measurements), the effective magnetic moment of the solution is 2.1 B.M. The high-spin pyrrole proton signal at 68.8 ppm disappeared, and a new signal at  $-14.7$  ppm (typical for low-spin  $\text{FeTPP}^+$  complexes) appeared (Supplementary Figure 2). Unfortunately, only a very low intensity large  $g_{\text{max}}$  signal for the low-spin complex at  $g = 3.4$  was visible in the EPR spectrum in frozen acetone (Supplementary Figure 36), most probably because of solubility problems, and aggregation. In frozen  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , however, the low-spin signal is visible more clearly (Supplementary Figures 37–38). More detailed information about the exact composition of the solution can be derived from the binding constants:  $K_1'$ ,  $K_2'$  and  $K_1$ ,  $K_2$ . In a solution of 0.2 mM  $\text{FeTPP}^+$ , 47.12 mM  $\text{DMSO}-d_6$ , and 15 mM *trans* azopyridine in acetone- $d_6$ , the following species are in equilibrium: 0.0006%  $\text{FeTPP}(\text{acetone})_2^+$ , 0.17%  $\text{FeTPP}(\text{acetone})(\text{DMSO})^+$ , 4.7%  $\text{FeTPP}(\text{DMSO})_2^+$ , 11.9%  $\text{FeTPP}(\text{DMSO})(\text{azopyridine})^+$ , and 83.2%  $\text{FeTPP}(\text{azopyridine})_2^+$ . The species with at least one strong nitrogen ligand (azopyridine), and that with two strong oxygen ligands (DMSO), add up to 95.1% low-spin and 4.7% high-spin porphyrin, respectively, which is consistent with the EPR observations.

This solution that is predominantly low spin was subjected to irradiation with light of 365 nm. The *trans* azopyridine isomerizes to the *cis* configuration with a conversion rate of 94.4% *cis* (determined by  $^1\text{H}$  NMR, Supplementary Figure 5) in the PSS. Isomerization, in turn, leads to increasing steric demand, and dissociation of the *cis* azopyridine ligand. The binding constant of *cis* azopyridine to  $\text{FeTPP}^+$  was too low to be determined. Addition of a solution of 94% *cis* and 6% *trans* azopyridine to an acetone- $d_6$  or acetone- $d_6$ /DMSO- $d_6$  solution of  $\text{FeTPP}^+$  does not change the  $^1\text{H}$  NMR spectrum beyond what would be expected from the coordination of the residual *trans* isomer (6%) (see Supplementary Figure 3b and Methods, Switching experiments in NMR.). Hence, *cis* azopyridine is a much weaker ligand than DMSO (in contrast to the *trans* isomer); therefore, DMSO rebinds to the axial coordination sites replacing the azopyridine. The situation is rather complicated since both azopyridine ligands must be replaced by DMSO to switch the spin state. Mixed complexes, such as  $\text{FeTPP}(\text{DMSO})(\text{azopyridine})^+$  in the equilibrium, have to be considered as well. The exact composition of

the solution in the PSS can be calculated from the binding constants of DMSO ( $K_1'$ ,  $K_2'$ ), and *trans* azopyridine ( $K_1$ ,  $K_2$ ) to  $\text{FeTPP}^+$  determined by NMR and UV-vis titration (see above), and the *cis/trans* ratio of azopyridine at the PSS, determined by  $^1\text{H}$  NMR (Supplementary Figure 6). At the PSS (365 nm) the solution contains 81.4% high-spin  $\text{FeTPP}(\text{DMSO})_2^+$ , 11.3% low-spin  $\text{FeTPP}(\text{azopyridine})(\text{DMSO})^+$ , and 4.3% low-spin  $\text{FeTPP}(\text{azopyridine})_2^+$  (and very small amounts of the acetone complexes, for a detailed list see Table 1). Upon irradiation with light of 435 nm, the *cis* azopyridine returns to its strongly binding *trans* configuration (24.5% *cis*, 75.5% *trans*), and replaces the DMSO ligands. At the PSS (435 nm), 77.2% low-spin  $\text{FeTPP}(\text{azopyridine})_2^+$ , 14.7% low-spin  $\text{FeTPP}(\text{DMSO})(\text{azopyridine})^+$ , and 7.8% high-spin  $\text{FeTPP}(\text{DMSO})_2^+$  are in equilibrium. In essence, upon irradiation with 365 and 435 nm, we are able to switch between 92:8 and 16:81 low-spin/high-spin equilibria. This corresponds to a switching efficiency of 76%, considering the low-spin ratios (Fig. 5, Table 1, see also Methods, Calculation of apparent equilibrium constants).

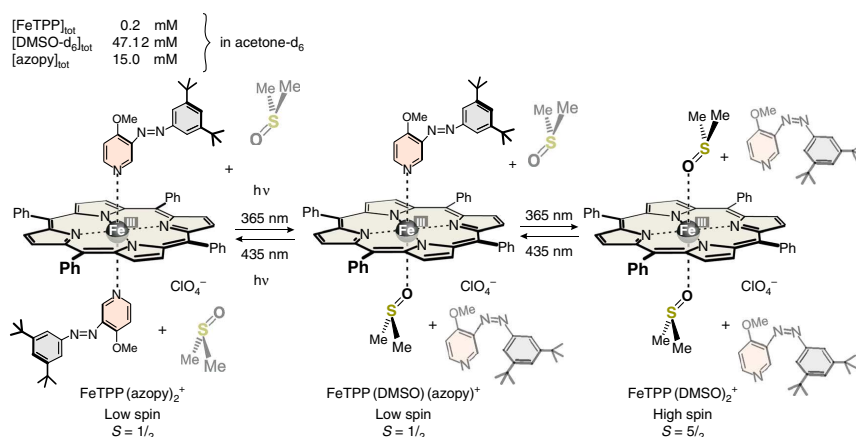
To investigate the fatigue resistance of the spin switch, we irradiated the above solution with 365 and 435 nm in an alternating sequence and monitored the  $^1\text{H}$  NMR spectrum as a function of the number of switching cycles (Fig. 6a and Supplementary Figure 35b). After 5 min irradiation of the NMR tube with 365 nm (light-emitting diode (LED),  $12 \times 400$  mW), the low-spin signal at  $-14.7$  ppm disappeared, and the broad high-spin signal at 66.8 ppm appeared. Upon irradiation of the NMR tube with 435 nm (LED,  $12 \times 380$  mW), the high-spin signal disappeared and the low-spin signal reappeared. There was no observable change in the  $^1\text{H}$  NMR spectrum after 1000 switching cycles under ambient conditions (air, moisture, 300 K, Supplementary Figure 3a).

Paramagnetic metal ions such as  $\text{Mn}^{2+}$  ( $S = 5/2$ ) or  $\text{Gd}^{3+}$  ( $S = 7/2$ ) are known to reduce the longitudinal (or spin-lattice) ( $T_1$ ), and the transverse (spin-spin) relaxation times ( $T_2$ ) of the solvent nuclei<sup>34</sup>. The relaxation mechanism is mainly due to magnetic dipole interactions during coordination of the solvent molecule to the paramagnetic ion (inner sphere relaxation)<sup>35,36</sup>. Upon rapid coordination/decoordination, a single paramagnetic metal ion can relax more than  $10^6$  solvent protons within an NMR or MRI experiment, which finally leads to a reduction of  $T_1$  and  $T_2$  of the bulk solvent. Switching of the spin state of  $\text{FeTPP}^+$  between  $S = 5/2$  and  $S = 1/2$  leads to a switching of the capability to induce nuclear spin relaxation  $R_1$  (relaxivity  $R_1 = \Delta T_1^{-1} \cdot \text{c}^{-1}$ ,

**Table 1** Photostationary states of the PDL and different possible complexes of FeTPP<sup>+</sup>

	PSS 435 nm (%)	PSS 365 nm (%)	
<i>trans</i> azopy	75.5	5.6	
<i>cis</i> azopy	24.5	94.4	
FeTPP(azopy) <sub>2</sub> <sup>+</sup>	77.2	4.4	low-spin low-spin
FeTPP(azopy)(DMSO) <sup>+</sup>	14.7	11.3	
FeTPP(DMSO) <sub>2</sub> <sup>+</sup>	7.8	81.4	high-spin
FeTPP(acetone)(DMSO) <sup>+</sup>	0.3	2.9	admixed-spin
FeTPP(acetone) <sub>2</sub> <sup>+</sup>	0.001	0.01	admixed-spin

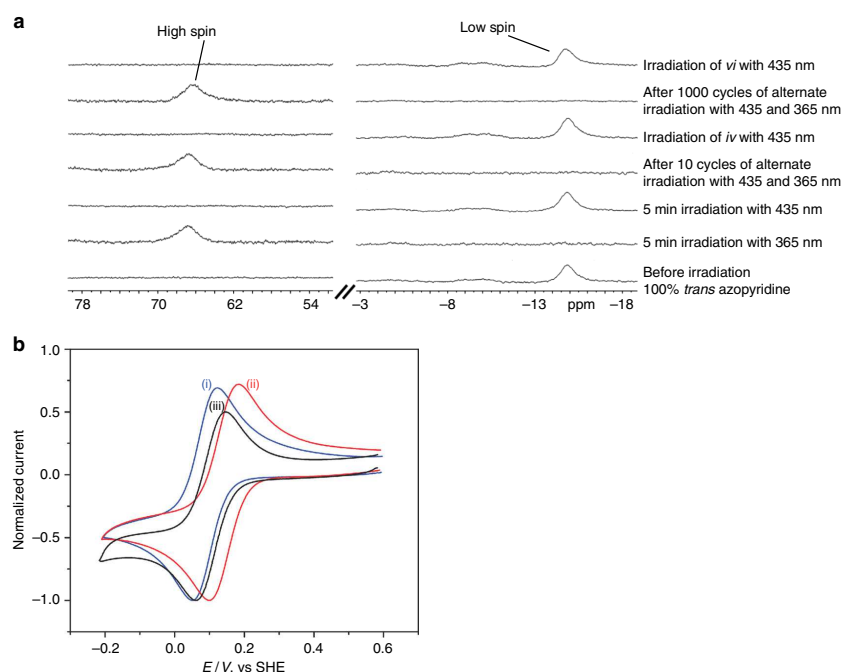
At the photostationary state generated upon irradiation with light of 435 nm (PSS 435 nm), the combined concentration of low-spin species is 91.9%, and at PSS 365 nm this concentration decreases to 15.7%. Hence, the switching efficiency is 76.2%

**Fig. 5** Light-induced spin switching of iron(III) porphyrin (FeTPP<sup>+</sup>) using azopy as a PDL. The composition of the solution is calculated from the binding constants  $K_1'$ ,  $K_2'$  and  $K_1$ ,  $K_2$ , and is listed for the photostationary states (PSS) at 435 and 365 nm in Table 1. The calculations are based on the assumption that *cis* azopyridine does not coordinate to FeTPP<sup>+</sup>, and that FeTPP(DMSO)(azopy)<sup>+</sup> is a low-spin complex

where  $\Delta T_1$  is the difference of  $T_1$  with and without relaxation agent and  $c$  the concentration of the relaxation agent). High-spin FeTPP<sup>+</sup> has a larger magnetic moment than low-spin FeTPP<sup>+</sup> and therefore exhibits a larger relaxivity. Low-spin FeTPP<sup>+</sup> ( $S = 1/2$ ) is not completely diamagnetic; however, both axial coordination sites are occupied by strong nitrogen ligands which prevent a fast exchange with the solvent on the NMR time scale (inner sphere relaxation). The low magnetic moment as well as the blockage of axial coordination sites lead to a considerably smaller relaxivity  $R_1$  of the low-spin complex. The relaxivity values  $R_1$ , and relaxation times  $T_1$  of a 2.0 mM solution of the high-spin FeTPP<sup>+</sup> complex in an acetone-*d*<sub>6</sub>/DMSO-*d*<sub>6</sub> solution containing 1% acetone and 1% water are given in Table 2. The relaxivity  $R_1$  of acetone, and water with FeTPP<sup>+</sup> in the high-spin state is 12.9, and 17.7 times higher than in the low-spin state. The relaxation time  $T_1$  changes from 5.05 to 1.68 s (acetone), and from 0.56 to 0.04 s (water) upon low-spin to high-spin conversion (Table 2, Supplementary Figures 9–11, 13–16, and Supplementary

Table 2). Thus, the efficiency in relaxivity switching is considerably higher than in a previous Ni<sup>2+</sup> porphyrin-based system<sup>5</sup>.

In nature, upon binding of a substrate to cytochrome P450 in its low-spin, 6-coordinate resting state, the axial water ligand is released and a 5-coordinate high-spin Fe(III) porphyrin is formed<sup>2</sup>. Concomitant with the spin flip is a change in redox potential<sup>37</sup>. A similar trend has been observed by Walker et al.<sup>38</sup> who investigated a number of iron porphyrins (as models of cytochromes) including FeTPP<sup>+</sup> in *N,N*-dimethylformamide in the presence and absence of pyridine ligands. Switching of the azopyridine ligand from the *trans* to the *cis* configuration should lead to a shift of the reduction potential. Typical cyclic voltammograms (CVs) obtained for the Fe(III)/Fe(II) redox couple for the low-spin FeTPP<sup>+</sup> complex before and after irradiation at 365 nm for 20 min are shown in Fig. 6b. The low-spin complex was found to exhibit a well-defined 1e<sup>−</sup> oxidation–reduction curve with a half-wave potential of 82±4 mV (vs. standard hydrogen



**Fig. 6** Switching of the properties of iron porphyrin FeTPP<sup>+</sup>. **a** Long-term stability (1000 switching cycles) of a solution of 0.2 mM FeTPPClO<sub>4</sub>, 47.12 mM DMSO-*d*<sub>6</sub>, and 15 mM azopyridine in acetone-*d*<sub>6</sub> at 300 K upon irradiation with 365 and 435 nm in an alternating sequence (left) sections of <sup>1</sup>H NMR spectra between 54 and 78 ppm (high-spin region) and (right) between –18 and –3 ppm (low-spin region). **b** Light-induced switching of the redox potential of a solution containing 0.2 mM FeTPPClO<sub>4</sub>, 40 mM tetrabutylammonium perchlorate as the supporting electrolyte and 47.2 mM DMSO in acetone (see Methods, Electrochemical measurements). Blue: cyclic voltammogram before irradiation; red: after irradiating with 365 nm for 20 min; black: after irradiation of the above with 435 nm light for 30 min. The experiment was performed using a platinum disk working electrode, platinum counter electrode, and Ag/AgNO<sub>3</sub> 0.01M reference electrode at a scan rate of 50 V/s (see Methods, Electrochemical measurements)

**Table 2** Relaxivities and relaxation times of the solvent protons

		Relaxivity $R_1$ (mM <sup>–1</sup> s <sup>–1</sup> )		Relaxation time $T_1$ (s)	
		Acetone	Water	Acetone	Water
i	High spin	0.219	10.6	1.68	0.037
ii	Low spin	0.017	0.6	5.05	0.564

Relaxivities  $R_1$  and relaxation times  $T_1$  of a solution of 2.0 mM FeTPP<sup>+</sup> and 47.12 mM DMSO-*d*<sub>6</sub> (i) without and (ii) with 15 mM *trans* azopyridine in acetone-*d*<sub>6</sub> containing 1% acetone and 1% water

potential (SHE)). After 30 min under 435 nm illumination, the Fe(III)/Fe(II) reduction potential almost returns to its value before the 365 nm illumination (Fig. 6b). If the electrochemical experiments are performed strictly under nitrogen, the switching is reversible (see Supplementary Figure 39 and Methods, Electrochemical measurements). Under air obviously the reduced Fe(II) species reacts with oxygen and the reaction becomes irreversible.

This work presents the first light-controlled molecular spin switch based on Fe(III). Starting complex is the readily accessible, admixed-spin ( $S = 3/2$ ,  $5/2$ ) Fe(III) tetraphenylporphyrin perchlorate. In an acetone/DMSO solution it forms a well-defined high-spin ( $S = 5/2$ ) complex with two axial DMSO ligands. The

spin switching process is induced by a photoswitchable azopyridine ligand. This ligand is designed in such a way that it coordinates to the iron porphyrin in its *trans* configuration with a binding constant 180 times stronger than DMSO, forming a low-spin ( $S = 1/2$ ) complex with two axial *trans* azopyridine ligands. Upon irradiation with 365 nm, the *trans* isomer of the azopyridine ligand photoisomerizes to the *cis* configuration with a conversion ratio of 94.4%. The *cis* isomer is sterically hindered and does not bind to the iron porphyrin, and thus is replaced by DMSO, regenerating the high-spin state. This ligand exchange/spin switching process is reversible. Light (435 nm) converts the *cis* azopyridine back to the *trans* form, which again replaces the DMSO ligands. No fatigue or side reactions have been observed after more than 1000 switching cycles under air and moisture at room temperature.

Alongside the spin-state flipping, several properties change reversibly. The capability of reducing the NMR proton relaxation time (relaxivity) changes by a factor of more than 10. Properly designed iron(III) porphyrins could therefore be used as functional contrast agents in MRI<sup>5,6</sup>. Upon switching the spin state from  $S = 1/2$  to  $S = 5/2$ , the redox potential shifts to more positive values. The active center of cytochrome P450 contains a low spin Fe(III) porphyrin in its resting state. The iron(III) center undergoes a spin flip upon substrate binding, leading to a change in redox potential, which in turn triggers a cascade of reactions,



## ARTICLE

NATURE COMMUNICATIONS | DOI: 10.1038/s41467-018-07023-1

which finally leads to selective C-H oxidation<sup>1,2</sup>. Spin state switching is also a crucial step in the conversion of methane to methanol by methanotrophic bacteria, using Fe<sup>3+</sup>-containing enzymes (MMOs)<sup>39</sup>. Nature obviously uses spin flipping to solve difficult catalytic problems that are not susceptible to simple transition state lowering on a given spin-state energy hypersurface.

Control of the spin state might as well be used as a key step in a number of particularly obstinate cases of catalysis in artificial systems, or even industrial processes. We believe that our results could provide a contribution towards this end.

## Methods

**General experimental procedure.** All reactions were carried out in hot air-dried glassware with magnetic stirring under nitrogen atmosphere (when required) using commercially available reagent-grade solvents (dried when necessary, but without purification), and all evaporations were carried out under reduced pressure on Büchi rotary evaporator or Heidolph rotary evaporator below 50 °C, unless otherwise noted. Yields refer to chromatographically and spectroscopically homogeneous materials, unless otherwise stated. Most reagents were purchased from Sigma-Aldrich, ABCR, Alfa Aesar, or Merck and were used as received. Solvents (reagent grade) were purchased from Sigma-Aldrich, ABCR, and Merck. Specific experimental conditions are provided under each section below.

The high-resolution (HR) mass spectra were measured with an APEX 3 FT-ICR with a 7.05 T magnet by co. Bruker Daltonics. Electron impact and matrix-assisted laser desorption/ionization (MALDI) mass spectra were measured with a Biflex III by co. Bruker.

For column chromatography purifications silica gel (Merck, particle size 0.040–0.063 mm) was used.  $R_f$  values were determined by thin layer chromatography on Polygram<sup>®</sup> Sil G/UV<sub>254</sub> (Macherey-Nagel, 0.2 mm particle size).

Infrared spectra were measured on a Perkin-Elmer 1600 Series FT-IR spectrometer with an A531-G Golden-Gate-Diamond-ATR-unit. Signals were abbreviated with *w*, *m*, and *s* for weak, medium, and strong intensities. Broad signals were additionally labeled with *br*.

<sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR spectra were recorded on Bruker DRX 500 (<sup>1</sup>H NMR: 500 MHz, carbon-13 nuclear magnetic resonance (<sup>13</sup>C NMR): 125 MHz) and Bruker AV 600 (<sup>1</sup>H NMR: 600 MHz, <sup>13</sup>C NMR: 150 MHz) instruments. Chemical shifts are expressed in ppm ( $\delta$ ), using tetramethylsilane (TMS) as internal standard for <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C nuclei ( $\delta$ H = 0;  $\delta$ C = 0). Multiplicities of NMR signals are designated as *s* (singlet), *d* (doublet), *t* (triplet), *q* (quartet), *quin* (quintet), *b* (broad), and *m* (multiplet, for unresolved lines). <sup>13</sup>C NMR spectra were recorded with complete proton decoupling, on above-mentioned spectrometers.

NMR spectra were measured in deuterated solvents (Deutero). The degree of deuteration is given within parentheses. <sup>1</sup>H NMR spectra in reference to the following signals:

Chloroform-*d*<sub>1</sub> (99.8%) :  $\delta$  = 7.26 ppm(*s*).

Dichloromethane-*d*<sub>2</sub> (99.6%) :  $\delta$  = 5.32 ppm(*t*).

Acetone-*d*<sub>6</sub> (>99.5%) :  $\delta$  = 2.05 ppm(*quin*).

**NMR investigations.** Long-term <sup>1</sup>H NMR switching experiments were performed on a Bruker 500 MHz NMR spectrometer in acetone-*d*<sub>6</sub> (>99.5% *d*). To a 0.2 mM solution of FeTPPClO<sub>4</sub> (1) in acetone-*d*<sub>6</sub> (523  $\mu$ L) in an NMR tube, DMSO-*d*<sub>6</sub> was added (2  $\mu$ L), followed by a 120 mM acetone-*d*<sub>6</sub> solution of *trans* azopyridine (75  $\mu$ L, final concentration of 15 mM). The NMR tube was sealed and shaken well before measurement. The <sup>1</sup>H NMR spectrum showed a characteristic low-spin signal at –14.72 ppm. The tube was then irradiated for 5 min with light of wavelength 365 nm using a custom-made LED machine (12  $\times$  400 mW). During irradiation, constant mixing was ensured via rotating the tube by a mechanical rotator with air cooling using an electric ventilator (fan). The NMR tube was then transferred to the spectrometer and the corresponding spectrum showed the characteristic high-spin signal at +66.8 ppm. The first cycle of irradiation was completed by irradiating the sealed tube with light of wavelength 435 nm (LED 12  $\times$  380 mW) for another 5 min using the exact same set up as described above. The partial switching experiments were repeated for 1000 cycles. Each cycle consisted of the photoconversion of *cis* azopyridine to *trans* azopyridine via alternate irradiation using lights of two different wavelengths (365, 435 nm) and measurement after regular intervals. The LEDs were connected to an automated timer device and the on and off times were fixed at a constant values of 5 min each for each wavelength. The solution was stable even after 1000 continuous cycles of partial switching.

PSS of the phenyl azopyridine 2: A 15 mM solution of the azopyridine in acetone-*d*<sub>6</sub> (598  $\mu$ L) containing DMSO-*d*<sub>6</sub> (2  $\mu$ L) in a sealed NMR tube was kept at 60 °C for 24 h. The <sup>1</sup>H NMR spectra of this sample confirmed 100% *trans* azopyridine. The sample was then irradiated for 2, 7, and 120 min with a light of wavelength 365 nm using the exact same set up as described above. <sup>1</sup>H NMR spectra of the sample irradiated for 2, 5, and 10 min showed negligible changes in the concentration of *cis* azopyridine, suggesting that the photostationary equilibrium (94.4  $\pm$  0.3% *cis*, 5.6  $\pm$  0.3% *trans*) was reached within 2 min. Similar irradiation of the sample with light of wavelength 435 nm again resulted in a photostationary equilibrium (24.6  $\pm$  0.3% *cis*, 75.4  $\pm$  0.3% *trans*) as shown in Supplementary Table 1. The PSS was not greatly affected by the presence of the porphyrin in the system.

Half-life (*t*<sub>1/2</sub>) of *cis* Azopyridine (*cis*-2): *Cis* azopyridines, in general, usually exhibit a similar half-life as the corresponding azobenzenes. The half-life (*t*<sub>1/2</sub>) of *cis* azopyridine (*cis*-2) was measured using <sup>1</sup>H NMR. *Cis*-2 at its photostationary equilibrium (94.4  $\pm$  0.3% *cis*, 5.6  $\pm$  0.3% *trans*) in a sealed NMR tube was measured for several days in a 500 MHz NMR spectrometer. The half-life (*t*<sub>1/2</sub>) of *cis*-2 was found to be extremely high (>164 days, Supplementary Figure 7) at room temperature in acetone-*d*<sub>6</sub> or acetone-*d*<sub>6</sub>/DMSO-*d*<sub>6</sub>, whereas the same in presence of the paramagnetic Fe(III) porphyrin was significantly lower (~18 days, Supplementary Figure 8).

Magnetic susceptibility—Evans measurements: The paramagnetic susceptibility of admixed-spin complex FeTPP(acetone)<sub>2</sub><sup>+</sup>, high-spin and low-spin complexes FeTPP(DMSO)<sub>2</sub><sup>+</sup> and FeTPP(azopy)<sub>2</sub><sup>+</sup> were determined via the standard Evans measurements using <sup>1</sup>H NMR spectroscopy. An NMR tube with a coaxial insert, both sealable, was used. For the admixed-spin complex FeTPP(acetone)<sub>2</sub><sup>+</sup>, the outer tube was filled with a 0.2 mM solution of porphyrin FeTPPClO<sub>4</sub> (1) in acetone-*d*<sub>6</sub> (530  $\mu$ L) and the inner tube was filled with a 0.2 mM solution of diamagnetic ZnTPP (zinc tetraphenylporphyrin) in acetone-*d*<sub>6</sub> (60  $\mu$ L). ZnTPP that is completely diamagnetic compensates the diamagnetic contribution of the porphyrin macrocycle to the observed magnetic susceptibility. For the high-spin complex FeTPP(DMSO)<sub>2</sub><sup>+</sup>, the outer tube was filled with a 0.2 mM solution of porphyrin FeTPPClO<sub>4</sub> in acetone-*d*<sub>6</sub>-DMSO-*d*<sub>6</sub> (530  $\mu$ L, 598.2 v v<sup>-1</sup>) and the inner tube was filled with a 0.2 mM solution of diamagnetic ZnTPP in acetone-*d*<sub>6</sub>-DMSO-*d*<sub>6</sub> (60  $\mu$ L, 598.2 v v<sup>-1</sup>). For the low-spin complex FeTPP(azopy)<sub>2</sub><sup>+</sup>, the outer tube was filled with a 0.2 mM solution of porphyrin FeTPPClO<sub>4</sub> containing 15 mM azopyridine in acetone-*d*<sub>6</sub>-DMSO-*d*<sub>6</sub> (530  $\mu$ L, 598.2 v v<sup>-1</sup>) and the inner tube was filled with a 0.2 mM solution of diamagnetic ZnTPP containing 15 mM azopyridine in acetone-*d*<sub>6</sub>-DMSO-*d*<sub>6</sub> (60  $\mu$ L, 598.2 v v<sup>-1</sup>). For the strapped high-spin complex 17, the outer tube was filled with a 0.721 mM solution of strapped porphyrin 17 in dichloromethane-*d*<sub>2</sub> (530  $\mu$ L) and the inner tube was filled with a 0.721 mM solution of diamagnetic ZnTPP in dichloromethane-*d*<sub>2</sub> (60  $\mu$ L). For the strapped low-spin complex 18, the outer tube was filled with a 1.63 mM solution of strapped porphyrin 18 containing 66.8 mM 1-methylimidazole in dichloromethane-*d*<sub>2</sub> (530  $\mu$ L) and the inner tube was filled with a 1.63 mM solution of diamagnetic ZnTPP containing 1-methylimidazole (66.8 mM) in dichloromethane-*d*<sub>2</sub> (60  $\mu$ L). The concentration of the internal standard, TMS, was maintained constant in the inner and outer tubes. <sup>1</sup>H NMR spectra were recorded in a 500 MHz spectrometer at a constant temperature of 300 K. The sample (inner and outer tubes) was allowed to equilibrate at this temperature for at least 15 min before measurement. The following Eq. (1) was used to calculate the paramagnetic susceptibility from the experimentally measured shift in TMS signals between the inner and outer tubes:

$$\chi_M = \frac{3\delta f M}{4\pi f m} + \chi_M^0 + \frac{\chi_M^0 (d_0 - d_s)}{m} \chi_{dia}^M, \quad (1)$$

where  $\chi_M$  is the molar paramagnetic susceptibility in (cm<sup>3</sup> mol<sup>-1</sup>),  $\delta f$  is the frequency difference between the TMS peaks of the inner and outer tube (Hz), *M* the molecular weight of the substance (g mol<sup>-1</sup>), *f* the frequency of the NMR instrument (Hz), *m* the mass of the substance in 1 mL of solution (g),  $\chi_M^0$  the mass susceptibility of the solvent (cm<sup>3</sup> mol<sup>-1</sup>), *d*<sub>0</sub> the density of the solvent (g cm<sup>-3</sup>), *d*<sub>s</sub> the density of the solution (g cm<sup>-3</sup>), and  $\chi_{dia}^M$  the diamagnetic correction to the magnetic susceptibility (cm<sup>3</sup> mol<sup>-1</sup>).

Since all the solutions used in this experiment are dilute, the density of the solvent and the solutions may be considered equal, thereby nullifying the factor (*d*<sub>0</sub> – *d*<sub>s</sub>). The diamagnetic correction ( $\chi_{dia}^M$ ) has been taken care of by using equivalent diamagnetic components in the inner tube. Since the same solvents are used in the inner and outer tubes, the solvent correction factor  $\chi^0$  could also be neglected. Thus, the equation for calculating the molar paramagnetic susceptibility effectively reduces to Eq. (2):

$$\chi_M = \frac{3\delta f M}{4\pi f m} \quad (2)$$

From the known values of molar paramagnetic susceptibility, the corresponding magnetic moment ( $\mu_{eff}$ ) may be obtained via Eq. (3):

$$\mu_{eff} = 2.828 \sqrt{\chi_M T}, \quad (3)$$

where *T* is the temperature (K).

For a 0.2 mM solution of the high-spin complex  $\text{FeTPP}(\text{DMSO})_2^+$ ,  $\delta f = 5.78$  Hz,  $\chi_M = 0.0138 \text{ cm}^3 \text{ mol}^{-1}$ , and  $\mu_{\text{eff}} = 5.76$  B.M.

For a 0.2 mM solution of low-spin complex  $\text{FeTPP}(\text{azopy})_2^+$ ,  $\delta f = 0.78$  Hz,  $\chi_M = 0.00186 \text{ cm}^3 \text{ mol}^{-1}$ ,  $\mu_{\text{eff}} = 2.11$  B.M.

For a 0.2 mM solution of admixed-spin complex  $\text{FeTPP}(\text{acetone})_2^+$ ,  $\delta f = 3.53$  Hz,  $\chi_M = 0.00843 \text{ cm}^3 \text{ mol}^{-1}$ , and  $\mu_{\text{eff}} = 4.50$  B.M.

For a 0.721 mM solution of 5,15-strapped iron(III) porphyrin chloride **17**,  $\delta f = 24.8$  Hz,  $\chi_M = 0.01434 \text{ cm}^3 \text{ mol}^{-1}$ , and  $\mu_{\text{eff}} = 5.87$  B.M.

For a 1.63 mM solution of 5, 15-strapped iron(III) porphyrin methylimidazole **18**,  $\delta f = 8.79$  Hz,  $\chi_M = 0.00258 \text{ cm}^3 \text{ mol}^{-1}$ , and  $\mu_{\text{eff}} = 2.49$  B.M.

**Relaxivity measurements:** The relaxation time of acetone and water were determined via NMR spectroscopy (Bruker AC 200) in acetone- $d_6$  + DMSO- $d_6$  + 1% acetone. The longitudinal (or spin-lattice) relaxation time ( $T_1$ ) of acetone and water were obtained by an inversion recovery pulse sequence. The integral of the acetone and water signals were observed as a function of the delay time (Supplementary Figure 8). See Supplementary Table 3 for the calculated values of  $T_1$ .

The transverse (or spin-spin) relaxation time  $T_2$  was determined by a spin echo pulse sequence. The integral of the DMSO signal was observed as a function of the spin echo ( $n$ ) with an echo time ( $\tau$ ) of 10 ms (Supplementary Figure 12). The efficiency of paramagnetic ions in shortening the relaxation time of solvent protons may be determined based on relaxivity ( $R_1$  and  $R_2$ ). The plot of the relaxation rate ( $1/T_1$  or  $1/T_2$ ) vs. the concentration of the paramagnetic species shows a linear relation and the slope is defined as relaxivity,  $R_1$  and  $R_2$ .

**UV-vis and far-vis spectroscopy investigations.** UV-vis and far-vis absorption spectra were recorded on a Perkin-Elmer Lambda-14 spectrophotometer using quartz cells of 1 cm path length. Spectrophotometric grade solvents (2.0 mL) were employed in optical spectroscopic measurements. Irradiation experiments were performed in acetone containing small amounts of DMSO- $d_6$  (25.87 mM). The temperature during every measurement was fixed at 25 °C using a water-flow system connected to a thermostat.

**PSS of azopyridine 2:** Fifty micromolar and 1.0 mM solution of the azopyridine in acetone/DMSO (2 mL, 25.87 mM) in sealed quartz cells were irradiated for 2 min with a light of wavelength 365 nm, with stirring. The UV-vis spectrum was recorded. Extended irradiation (up to 10 min) showed negligible changes in the spectrum of *cis* azopyridine (predominant species), suggesting that the photostationary equilibrium was reached within 2 min. Similar irradiation of the sample with a light of wavelength 435 nm again resulted in a photostationary equilibrium as shown in Supplementary Figure 18. See Supplementary Table 1 for the *cis/trans* ratio in the PSS determined by  $^1\text{H}$  NMR.

**Far-vis spectroscopy of the spin-state changes:** To a solution of  $\text{FeTPP}(\text{acetone})_2^+$  at room temperature, increasing amounts of DMSO- $d_6$  were added and shaken well. The final concentration of the porphyrin was fixed at 0.1 mM and the final volume at 2.0 mL. The optical spectra were recorded for each addition of DMSO- $d_6$  3 min after placing the quartz cells in the measurement chamber for temperature equilibration. Near isosbestic point was observed around 626 nm, suggesting transformation from  $\text{FeTPP}(\text{acetone})_2^+$  to  $\text{FeTPP}(\text{DMSO})_2^+$ , with intermediates having the similar optical characteristics as either of the species in solution. The process was followed by plotting the corresponding change in absorption at 686 nm at each concentration of DMSO added—the intensity increased with successive addition of DMSO at least until a final DMSO concentration of 10 mM and levelled off thereafter.

To a solution of porphyrin  $\text{FeTPP}(\text{acetone})_2^+$  at room temperature containing DMSO- $d_6$  (25.87 mM), increasing amounts of *trans* azopyridine were added and shaken well. The final concentration of the porphyrin was fixed at 0.1 mM and the final volume at 2.0 mL. The optical spectra were recorded for each addition of *trans* azopyridine, 3 min after placing the quartz cells in the measurement chamber for temperature equilibration. An isosbestic point was observed around 621 nm, suggesting a transformation from  $\text{FeTPP}(\text{DMSO})_2\text{ClO}_4$  to  $\text{FeTPP}(\text{azopy})_2\text{ClO}_4$ , without any intermediates or with intermediates having the same optical characteristics as either of the species in solution. The process was followed by plotting the corresponding change in absorption at 686 nm at each concentration of *trans* azopyridine added—the intensity was found to decrease with successive addition of azopyridine at least until a final concentration of 7 mM and levelled off thereafter.

**Switching experiments in optical spectroscopy:** To a 0.1 mM solution of  $\text{FeTPPClO}_4$  in acetone, containing DMSO- $d_6$  (25.87 mM) in a sealed quartz cell, *trans* azopyridine (*trans*-2) (75 eq., 7.5 mM) was added. The quartz cell was sealed and shaken well before acquiring the optical spectrum in the visible region (500–800 nm). The cell was then irradiated for 2 min with a light of wavelength 365 nm, under magnetic stirring and the optical spectrum was obtained. The first cycle of irradiation was completed by irradiating the sealed cell with a light of wavelength 435 nm for another 3 min. The partial switching experiments were repeated for 10 cycles. Each cycle consisted of the photoconversion of *cis* azopyridine to *trans* azopyridine via alternate irradiation using lights of two different wavelengths (365, 435 nm) and measurement after regular intervals. Supplementary Figure 35 right shows reversible changes in absorption at 686 nm as a function of number of irradiation cycles.

**Calculation of apparent equilibrium constants.** The optical changes accompanying the spin-state changes were used to derive the corresponding apparent equilibrium constants. The model reactions as shown in Supplementary Figure 23 were assumed and validated using the excel tool for equilibrium speciation (Equilibrium Speciation Tool)<sup>33</sup> based on Newton–Raphson method and the reported hybrid generic algorithm, in combination with Excel's Solver.

To determine the relevant species in acetone, the change in the phenyl shifts of the porphyrin, upon addition of increasing amounts of acetone- $d_6$  to a solution of 0.2 mM  $\text{FeTPPClO}_4$  in  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ , was analyzed, using binding models for both 1:1 and 2:1 complexation. The pyrrole protons were not visible over the complete range of the titration, and thus could not be used for analysis (see Supplementary Figure 21 and Supplementary Table 4).

Formation of  $\text{FeTPP}(\text{acetone})_2^+$  via  $\text{FeTPP}(\text{acetone})\text{ClO}_4$  with  $K_1' = 0.865 \text{ L mol}^{-1}$  and  $K_2' = 1.077 \text{ L mol}^{-1}$  is the most likely model. The observed and calculated shifts are given in Supplementary Table 4 and are depicted in Supplementary Figure 24. The composition of the corresponding solutions is given in Supplementary Table 5 and shown in Supplementary Figure 25. Based on these results the main component in pure acetone- $d_6$  (13600 mM) is complex  $\text{FeTPP}(\text{acetone})_2^+$  (~93%, see supplementary Table 5)<sup>31</sup>.

Absorption changes for the titration of a 0.1 mM solution of  $\text{FeTPPClO}_4$  in acetone with DMSO- $d_6$  (see Supplementary Figure 19) were analyzed using both 1:1 and 2:1 binding models as well as different assumptions for the absorption of the intermediate species  $\text{FeTPP}(\text{acetone})(\text{DMSO})^+$  in the 2:1 binding model.

Several binding models have been tested and their fitting has been compared: (a) No intermediate (mixed) complex is formed during ligand exchange (very strong cooperativity of ligand exchange). (b) Formation of only the mixed complex (no double ligand exchange, which is very unlikely because DMSO is known to form 2:1 complexes with  $\text{FeTPPClO}_4$ ). (c) Absorption of the mixed complex  $\text{FeTPP}(\text{acetone})(\text{DMSO})^+$  is identical to the absorption of  $\text{FeTPP}(\text{acetone})_2^+$ . (d) Absorption of the mixed complex  $\text{FeTPP}(\text{acetone})(\text{DMSO})^+$  is identical to the absorption of  $\text{FeTPP}(\text{DMSO})_2^+$ . (e) The absorption of the mixed complex is in between  $\text{FeTPP}(\text{acetone})_2^+$  and  $\text{FeTPP}(\text{DMSO})_2^+$ . The SSR (sum of squared residuals) values are (a) and (b)  $1.5 \times 10^{-3}$ , (c)  $6.2 \times 10^{-4}$ , (d)  $8.1 \times 10^{-5}$ , and (e)  $2.9 \times 10^{-5}$ . This suggests formation of an intermediate species  $\text{FeTPP}(\text{acetone})(\text{DMSO})^+$  according to model (d) or (e). Model (e) is in accordance with the course of the absorption shown in Supplementary Figure 19, which shows a nearly isosbestic point at 621 nm but a different behavior above 750 nm.

In Supplementary Table 6, the composition of the species in solution, and the observed and calculated absorption at 686 nm are given. The speciation is shown in Supplementary Figure 27. Supplementary Figure 26 shows the comparison of observed and calculated absorption. Apparent binding constants are given in Supplementary Table 10.

With the binding constants obtained from the UV-vis experiments ( $K_1' = 5862 \text{ L mol}^{-1}$ ,  $K_2' = 596 \text{ L mol}^{-1}$ ), we were able to fit the shifts of the phenyl and pyrrole protons of  $\text{FeTPPClO}_4$ . These shifts were followed upon subsequent addition of DMSO- $d_6$  to a solution of  $\text{FeTPPClO}_4$  in acetone- $d_6$  with a fixed concentration of 0.2 mM porphyrin and a fixed total volume of 600  $\mu\text{L}$  (see Supplementary Tables 7–8 and Supplementary Figure 22). Fitting the NMR data with different initial assumptions for the association constants gave similar results. The best fit was obtained for  $K_1' = 5372 \text{ L mol}^{-1}$  and  $K_2' = 580 \text{ L mol}^{-1}$  ( $\Delta_{\text{SSR}} = 4 \times 10^{-5}$  (sum of squared residuals)), which results in a difference of 8.4% and 2.8%, respectively. This close agreement can be interpreted as an additional confirmation of the validity of our model.

For the titration of a solution of  $\text{FeTPPClO}_4$  (0.1 mM) in acetone containing DMSO- $d_6$  (25.87 mM) with *trans* azopyridine, the binding isotherm was analyzed considering both single or double coordination of azopyridine (see Supplementary Table 9. Occurrence of an isosbestic point at 621 nm suggested either clean transformation to a single product or formation of an intermediate  $\text{FeTPP}(\text{DMSO})(\text{azopy})^+$  with the same optical characteristics as either species in solution (see Supplementary Figure 20). The most likely model was stepwise coordination of two azopyridines, assuming that  $\text{FeTPP}(\text{DMSO})(\text{azopy})^+$  has the same absorption as the final complex ( $\text{FeTPP}(\text{azopy})_2$ ). This implicates that the first coordination of azopyridine induces spin change from high spin to low spin.

Titration with *trans* azopyridine was also followed by  $^1\text{H}$  NMR spectroscopy, but neither the pyrrole shift (slow exchange, broad signals) nor the phenyl shifts (not observable because of excess of azopyridine) could be analyzed.

A refined binding model could be obtained by fitting the data of the titration with *trans* azopyridine by taking into account the apparent binding constants for DMSO- $d_6$  (see Supplementary Table 10). This provided the basis to calculate the concentration of all relevant species in solution for the single titration points and for the switching experiments (see above).

Using the combined model, we were able to determine the composition of the species in the solution of the NMR switching experiments. Assuming that the binding constants of *cis* azopyridine are much lower than those of DMSO- $d_6$  and, consequently, that *cis* azopyridine does not bind, we determined the composition of the solutions in the PSSs after irradiation with 365 and 435 nm, respectively (see Supplementary Tables 11 and 12). Further evidence that *cis* azopyridine is a very weak ligand, or does not bind at all, is provided in Supplementary Figure 3b. With these values, the switching efficiency could be calculated as 76.3% (see Supplementary Figure 34).

## ARTICLE

NATURE COMMUNICATIONS | DOI: 10.1038/s41467-018-07023-1

**EPR spectroscopy.** Sample solutions of Fe(III) porphyrin complexes were vacuum-sealed in EPR quartz-glass tubes. X-band ( $\approx 9.5$  GHz) continuous wave (CW) EPR experiments on samples in acetone at 8 K were performed with a Bruker ESP 380E spectrometer equipped with an Oxford Instruments Ltd. ITC liquid He flow system and temperature controller. X-band CW EPR spectra on samples in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  were recorded at 4.8 K using a Bruker ELEXSYS E500 spectrometer equipped with an Oxford Instruments Ltd. ESR 900 liquid He flow cryostat and an ITC503 temperature controller. All spectra presented were baseline corrected by subtraction of a background spectrum of the resonator with an empty sample tube.

X-band EPR experiments at liquid He temperatures were performed on the various Fe(III) porphyrin complexes dissolved in acetone or  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  to verify their spin states. Supplementary Figure 36 contains spectra of the following complexes of  $\text{FeTPP}^+$  at a concentration of 0.2 mM with acetone as the solvent:  $\text{FeTPP}(\text{acetone})_2^+$  (**1a**),  $\text{FeTPP}(\text{DMSO})_2^+$  (**2**),  $\text{FeTPP}(\text{azopyridine})_2^+$  (**3**),  $\text{FeTPP}(\text{MeOPy})_2^+$  (**4**). **1a**, **2**, and **3** each exhibit a peak around  $g = 6$  of different intensity together with a smaller, sharper peak at  $g \approx 2$ , indicative of either high-spin  $S = 5/2$  states ( $g_1 \approx 6$ ,  $g_2 \approx 2$ ) or admixed-spin  $S = 3/2$ ,  $5/2$  states<sup>40</sup>. As expected, **2** shows the most intense high-spin signal, while in **3**, its intensity is much smaller ( $\sim 3\%$  of **2**). **1a** exhibits a  $g \approx 6$  signal broader than the one from **2**, of intermediate intensity, and there possibly is another, small feature around  $g = 4.7$ – $4.8$ . This appearance indicates a contribution from an intermediate  $S = 3/2$  spin state and thus an admixed  $S = 3/2$ ,  $5/2$  state for **1a**. **4** does not contain any  $S = 5/2$  component, as expected, but also no other strong signals. In the spectra of **3** and **4**, there could however be weak signals around  $g = 3.3$  and  $g = 5.1$ , respectively, of very small intensity. These  $g$  values are characteristic for the so-called “large  $g_{\text{max}}$ ” signals<sup>41,42</sup>, originating from low-spin  $S = 1/2$  states, as expected for these complexes, of  $(d_{xy})^2 (d_{xz}, d_{yz})^3$  electronic ground state configuration.

In pulse mode, in contrast, no signals from the  $\text{FeTPPClO}_4$  complexes in acetone could be observed. The reason for this is thought to be the bad glassing properties of acetone, possibly promoting agglomeration of the complexes. Magnetic interactions between the iron centers and concomitant enhanced relaxation rates prevent that electron spin echoes can be detected, while their CW signals can still be measured.

Hence, dichloromethane ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), which possesses more favorable glassing properties, was chosen as solvent for further experiments. Supplementary Figure 37 shows X-band CW EPR spectra of complexes **3** and **4** (0.2 mM in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). As in the samples containing acetone, **3** exhibits a high-spin signal at  $g = 5.99$ , while **4** does not. Both samples show large  $g_{\text{max}}$  signals of a low-spin  $S = 1/2$  state around  $g = 3.4$ . In Supplementary Figure 38, the EPR spectra of **3** and **4** in samples with acetone or  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  as the solvent are compared. Samples with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  as the solvent did show also EPR signals in pulse mode (not shown).

Illumination of **3** with UV light of 365 nm wavelength at room temperature results in a  $\sim 20$ -fold increase of the component at  $g = 5.99$  (Supplementary Figure 38), consistent with an increase of the fraction of  $S = 5/2$  complexes by low-spin to high-spin conversion. However, there is no concomitant decrease of the large  $g_{\text{max}}$  low-spin signal, which would be expected as a result of such a process. Hence, there is a significant overall increase of EPR signal intensity. Further illumination at room temperature with blue light of 435 nm wavelength of this sample exposed to UV light before did not lead to a decrease of the  $g = 5.99$  signal; thus, not indicating a back-conversion process from high spin to low spin that has been observed before for this type of sample. These results from the photoswitching experiments are not quite consistent with the light-induced behavior observed in the corresponding NMR, Evans, and UV-vis experiments at room temperature. Especially, the increase of overall signal intensity upon UV irradiation suggests that not all the Fe(III) ions present in the sample contribute to the measured EPR spectra. The reason is thought to be non-ideal complex solvation in the frozen samples, possibly resulting in cluster formation, even when using  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  as the solvent.

**Electrochemical measurements.** The electrochemical measurements were performed on an Autolab PGSTAT204 potentiostat equipped with a 3-electrode setup. A platinum disk (5 mm diameter) was used as the working electrode, a platinum wire was used as the counter electrode and a  $\text{Ag}/\text{AgNO}_3$  0.01 M in acetonitrile was used as the reference electrode. The reference electrode was separated from the main cell chamber with a frit on a side-arm filled with supporting electrolyte in acetone. The CVs were obtained in acetone at a porphyrin concentration of 0.2 mM. Tetrabutylammonium perchlorate (TBAP, 40 mM) was used as the supporting electrolyte. The experiments were conducted inside a glovebox at room temperature at a scan rate of  $50 \text{ mV s}^{-1}$ . All measurements were repeated at least three times to obtain reliable potential values. All the potentials are referred to the SHE. The potentials were corrected using hydroxymethyl ferrocene (Fc-MeOH) as an internal reference. At the end of each measurement, 0.2 mg of Fc-MeOH was added to the solution and the midpoint potential was determined. The reported value of 420 mV vs. SHE was used for the conversion. Upon irradiation of the solution of Fe(III)porphyrin, DMSO, *trans* azopyridine, and TBAP (concentrations see Supplementary Figure 39a), the reduction peak shifts towards a more positive potential, whereas a shift to a more negative potential would be expected if the *cis* azopyridine would not interfere with the electrochemical process. We attribute this behavior to complexation of the reduced Fe(II) species with *cis* azopyridine. Further implications arise from the presence of high concentrations of the supporting electrolyte

(TBAP), which is required for the electrochemical experiment. The electrolyte may perturb the equilibrium between the different spin states since it has been shown to favor the admixed state of porphyrins<sup>3</sup>. Independent experiments towards the elucidation of the chemistry of the Fe(II) species applying NMR, magnetic measurements, EPR and UV are currently underway and shall be reported in due course.

**Syntheses.** Synthesis of porphyrin **1**: Tetraphenylporphyrin and  $\text{FeTPPCl}$  were synthesized as reported<sup>43,44</sup>.  $\text{FeTPPClO}_4$  (**1**) was prepared via a modified literature method<sup>45</sup>. The toluene complex obtained after crystallization from toluene was dissolved in dichloromethane (purified over basic alumina) and the solvent was removed in vacuo. This procedure was repeated several times until no toluene signals were visible in  $^1\text{H}$  NMR.

HR masses of  $\text{FeTPPClO}_4$  (**1**) with different ligands (see Supplementary Figure 40):

- (a) acetone: 784.24952 (calc.), 784.24891 (found) for  $\text{C}_{50}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_2\text{Fe}$ ,
- (b) 4-methoxypyridine: 886.27132 (calc.), 886.27059 (found) for  $\text{C}_{56}\text{H}_{42}\text{N}_6\text{O}_2\text{Fe}$ ,
- (c) DMSO: 822.17801 (calc.), 822.17609 (found) for  $\text{C}_{48}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_2\text{FeS}_2$ .

Synthesis of azopyridine **2**, general strategy: The azopyridine **2** was synthesized in three steps from commercially available 3,5-di-*tert*-butylaniline **5** and 3-amino-4-chloropyridine **8** as shown in Supplementary Figure 41. Oxidation of the aniline **5** to the corresponding nitrosobenzene **6** was achieved using oxone<sup>®</sup> in a mixture of water and  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Base-mediated coupling of the nitrosobenzene **6** with the aminopyridine **8** afforded the azo-product **9**, which on dechlorination-methoxylation resulted in the azopyridine **2**.

Synthesis of nitrosobenzene **6**<sup>46</sup>: To a solution of Oxone<sup>®</sup> (12.0 g, 39.0 mmol) in water (100 mL) was added a solution of 3,5-di-*tert*-butylaniline **5** (2.00 g, 9.74 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (40 mL) and the resulting mixture was stirred at room temperature for 5 h. The formation of the nitroso compound was evident by a change in color of the solution to light green. After 5 h, the phases were separated and the aqueous phase was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $2 \times 25 \text{ mL}$ ). The organic phases were combined, dried over anhydrous  $\text{MgSO}_4$ , and evaporated under reduced pressure. The temperature during evaporation was maintained at  $30^\circ\text{C}$ . The crude solid thus obtained was purified by column chromatography (silica gel, 2:5  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /pentane as eluent) to afford the nitroso compound **6** as a light green solid. Fourteen percent of the corresponding nitro compound **7** was also isolated as a yellow powder (1.84 g, 8.34 mmol, 84%).  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz, 300 K,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)  $\delta$  = 7.82 (t,  $^4J_{4,2}$  = 1.8 Hz, 1H, *H*-4), 7.78 (d,  $^4J_{2,4}$  = 1.8 Hz, 2H, *H*-2), 1.40 (s, 18H, *C*( $\text{CH}_3$ )<sub>3</sub>) ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz, 300 K,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)  $\delta$  = 167.2 (C-1), 152.4 (C-3), 129.7 (C-4), 115.9 (C-2), 35.1 (C( $\text{CH}_3$ )<sub>3</sub>), 31.3 (C( $\text{CH}_3$ )<sub>3</sub>) ppm; HRMS (ESI) 219.16231 (calc.), 219.16191 (found) for  $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2$ .

Synthesis of azo-compound **9**: To a solution of the aminopyridine **8** (1.00 g, 7.78 mmol) in pyridine (25 mL), 60% KOH in water (75 mL) was added and the resulting mixture was heated to  $80^\circ\text{C}$ . A solution of the nitrosobenzene **6** (1.80 g, 8.19 mmol) in pyridine (50 mL) was added dropwise over 15 min. The reaction mixture was then heated and kept at  $80^\circ\text{C}$  for 8 h with vigorous stirring. After cooling to room temperature, the phases were separated. The aqueous phase was washed with ethyl acetate ( $2 \times 50 \text{ mL}$ ). The organic phases were combined, dried over anhydrous  $\text{MgSO}_4$ , and evaporated in vacuo. The crude product was purified by column chromatography (1:4 ethyl acetate/cyclohexane as eluent) to obtain the azo-compound **9** as an orange solid (1.38 g, 4.18 mmol, 54%); m.p.:  $93^\circ\text{C}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, 300 K,  $\text{CDCl}_3$ , TMS): *trans* isomer:  $\delta$  = 8.77 (s, 1H, *H*-2), 8.54 (d,  $^3J_{6,5}$  = 5.3 Hz, 1H, *H*-6), 7.84 (d,  $^4J_{8,10}$  = 1.8 Hz, 2H, *H*-8), 7.64 (t,  $^4J_{10,8}$  = 1.8 Hz, 1H, *H*-10), 7.52 (d,  $^3J_{5,6}$  = 5.3 Hz, 1H, *H*-5), 1.41 (s, 18H, *C*( $\text{CH}_3$ )<sub>3</sub>) ppm; *cis* isomer:  $\delta$  = 8.24 (d,  $^3J_{6,5}$  = 5.3 Hz, 1H, *H*-6), 7.57 (s, 1H, *H*-2), 7.36 (d,  $^3J_{5,6}$  = 5.3 Hz, 1H, *H*-5), 7.23 (t,  $^4J_{10,8}$  = 1.8 Hz, 1H, *H*-10), 6.75 (d,  $^4J_{8,10}$  = 1.8 Hz, 2H, *H*-8), 1.17 (s, 18H, *C*( $\text{CH}_3$ )<sub>3</sub>) ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K, TMS): *trans* isomer:  $\delta$  = 152.7 (C-7), 152.1 (C-9), 150.7 (C-6), 144.8 (C-3), 143.3 (C-4), 139.4 (C-2), 126.7 (C-10), 125.4 (C-5), 118.0 (C-8), 35.1 (C( $\text{CH}_3$ )<sub>3</sub>), 31.2 (C( $\text{CH}_3$ )<sub>3</sub>) ppm; *cis* isomer:  $\delta$  = 153.2 (C-7), 151.9 (C-9), 147.8 (C-6), 148.8 (C-3), 135.8 (C-4), 139.4 (C-2), 122.7 (C-10), 124.5 (C-5), 115.0 (C-8), 34.9 (C( $\text{CH}_3$ )<sub>3</sub>), 31.1 (C( $\text{CH}_3$ )<sub>3</sub>) ppm; HRMS (ESI): 329.16587 (calc.), 329.16492 (found) for  $(\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{Cl})$ ; FT-IR (film):  $\tilde{\nu}$  = 2963 (s), 2903 (w), 2866 (w), 1602 (m), 1562 (s), 1460 (m), 1361 (m), 1247 (m), 1187 (m), 1162 (m), 1087 (m), 882 (m), 840 (s), 746 (s), 697 (s), 680 (s)  $\text{cm}^{-1}$ ; UV-vis (toluene):  $\lambda_{\text{max}}$  = 344 nm,  $\log \epsilon$  =  $4.233 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ .

Synthesis of azopyridine **2**: Metallic sodium (3.60 g) was dissolved in MeOH (100 mL) under cooling by an ice bath. The resulting solution was added slowly to a MeOH solution (20 mL) of the azo-compound **9** (1.63 g, 4.94 mmol, the azo-compound **9** was not completely soluble in MeOH). The resulting mixture was heated to  $50^\circ\text{C}$  for 2 h with vigorous stirring and was then allowed to cool to room temperature. Stirring was then continued for another 8 h and the solvent was removed under reduced pressure. Crushed ice was added to the residue and was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $3 \times 50 \text{ mL}$ ). The combined organic extracts were dried over anhydrous  $\text{MgSO}_4$  and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product thus obtained was purified by column chromatography (silica gel, 2:1 ethyl acetate/cyclohexane as eluent) to give the azopyridine **2** as a dark orange solid (1.46 g, 4.49 mmol, 91%); m.p.:  $100^\circ\text{C}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, 300 K,  $\text{CDCl}_3$ , TMS): *trans* isomer:  $\delta$  = 8.62 (s, 1H, *H*-2), 8.54 (d = s, 1H, *H*-6), 7.75 (d,  $^4J_{8,10}$  = 1.8 Hz, 2H, *H*-8), 7.58 (t,  $^4J_{10,8}$  = 1.8 Hz, 1H, *H*-10), 7.02 (d,  $^3J_{5,6}$  = 5.7 Hz, 1H, *H*-5), 4.06



(s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1.39 (s, 18H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ppm; *cis* isomer:  $\delta$  = 8.23 (d,  $^3J_{6,5}$  = 5.7 Hz, 1H, *H*-6), 7.78 (s, 1H, *H*-2), 7.20 (t,  $^4J_{10,8}$  = 1.8 Hz, 1H, *H*-10), 6.74 (s, 1H, *H*-5), 6.73 (d,  $^4J_{8,10}$  = 1.8 Hz, 2H, *H*-8), 3.73 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1.17 (s, 18H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ppm; <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K, TMS): *trans* isomer:  $\delta$  = 161.7 (C-4), 153.2 (C-7), 152.4 (C-6), 152.2 (C-9), 139.2 (C-2), 138.9 (C-3), 126.0 (C-10), 117.7 (C-8), 108.0 (C-5), 56.3 (OCH<sub>3</sub>), 35.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 31.6 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ppm; *cis* isomer:  $\delta$  = 154.9 (C-4), 153.9 (C-7), 151.4 (C-9), 149.6 (C-6), 140.7 (C-3), 140.5 (C-2), 121.9 (C-10), 114.4 (C-8), 106.7 (C-5), 55.4 (OCH<sub>3</sub>), 34.8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 31.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ppm; MS (MALDI-TOF):  $m/z$  = 326.06 [M-H]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): 325.21541 (calc.), 325.21520 (found) for (C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O); FT-IR (film):  $\tilde{\nu}$  = 2953 (s), 2869 (w), 1602 (m), 1581 (s), 1480 (m), 1361 (m), 1272 (s), 1193 (s), 1022 (s), 883 (s), 805 (s), 700 (s) cm<sup>-1</sup>; UV-vis (toluene):  $\lambda_{\text{max}}$  = 344 nm, log  $\epsilon$  = 4.288 l mol<sup>-1</sup> cm<sup>-1</sup>.

Synthesis of strapped porphyrin 17, general strategy: The ether bridge 15 was synthesized in two steps from commercially available chemicals with a yield of 24%. The *meso*-phenyl dipyrromethane 14 was synthesized with a yield of 81%. The strapped iron porphyrin 17 was prepared from 14 and 15 in two steps (see Supplementary Figures 42–43).

Synthesis of *meso*-phenyl dipyrromethane 14<sup>47</sup>: Pyrrole 13 (24.0 mL, 347 mmol) and benzaldehyde 12 (850 mg, 8.00 mmol) were dissolved under nitrogen atmosphere and stirred for 15 min. TFA (150  $\mu$ L) was added and the mixture was stirred at room temperature for 25 min. Subsequently, 200 mL of DCM were added and the mixture was washed with a 0.1 M potassium hydroxide solution (120 mL) and twice with water (120 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous magnesium sulfate and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography (dichloromethane/cyclohexane: triethylamine (1%), 1:1,  $R_f$  = 0.61). A colorless solid was obtained (1.44 g, 6.48 mmol, 81%). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.90 (br s, 2H, NH), 7.37–7.18 (m, 5H, *H*-7, *H*-8, *H*-9), 6.70–6.68 (m, 2H, *H*-4), 6.17–6.15 (m, 2H, *H*-3), 5.93–5.91 (m, 2H, *H*-2), 5.48 (s, 1H, *H*-5) ppm; <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, 300 K, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 142.2 (C-6), 132.4 (C-1), 128.6 (C-7) 128.5 (C-8), 126.9 (C-9), 117.2 (C-4), 108.4 (C-3), 107.2 (C-2), 44.1 (C-5) ppm.

Synthesis of 1,4-bis(2-bromoethoxy)-2-butyne 11<sup>48</sup>: 1,4-Bis(2-hydroxyethoxy)-2-butyne 10 (1.00 g, 5.75 mmol) was dissolved in dry dichloromethane (10 mL) under nitrogen atmosphere. Subsequently, tetrabromomethane (4.20 g, 12.7 mmol) was added, then triphenylphosphine (3.30 g, 12.7 mmol) was dissolved in dry dichloromethane (20 mL) and slowly added dropwise. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 90 min and 15 h at room temperature and afterwards poured onto mixture of dichloromethane (50 mL) and distilled water (50 mL). The combined organic layers were separated, dried over anhydrous magnesium sulfate, and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography (cyclohexane/ethylacetate, 1:1,  $R_f$  = 0.60) to yield 12 as a yellow oil (1.70 g, 5.70 mmol, 99%). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 300 K, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 4.27 (s, 4H, *H*-2), 3.85 (t,  $^3J$  = 5.5 Hz, 4H, *H*-3), 3.49 (t,  $^3J$  = 5.5 Hz, 4H, *H*-4) ppm; <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, 300 K, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 82.3 (C-1), 69.7 (C-3), 58.5 (C-2), 30.0 (C-4) ppm.

Synthesis of the bridge 15: Salicylaldehyde (223 mg, 1.92 mmol) was dissolved in acetonitrile (20 mL) under nitrogen atmosphere. Potassium carbonate (264 mg, 1.92 mmol) and 1,4-bis(2-bromoethoxy)-2-butyne 11 (375 mg, 1.25  $\mu$ mol) were added and the reaction mixture was stirred for 16 h at 80 °C. The reaction solution was concentrated and was poured into distilled water (150 mL). The aqueous phase was extracted three times with dichloromethane (50 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous magnesium sulfate and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography (cyclohexane/ethylacetate, 1:1,  $R_f$  = 0.49). A colorless oil was obtained (87.0 mg, 229  $\mu$ mol, 24%). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 300 K, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 10.53 (s, 2H, *H*-1), 7.83 (dd,  $^3J$  = 7.6 Hz,  $^4J$  = 1.8 Hz, 2H, *H*-7), 7.53 (td,  $^3J$  = 8.0 Hz,  $^4J$  = 1.8 Hz, 2H, *H*-5), 7.03 (t,  $^3J$  = 7.6 Hz, 2H, *H*-6) 6.99 (d,  $^3J$  = 8.4 Hz, 2H, *H*-4), 4.31 (s, 4H, *H*-10), 4.27 (t,  $^3J$  = 4.7 Hz, 4H, *H*-8), 3.95 (t,  $^3J$  = 4.7 Hz, 4H, *H*-9) ppm; <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, 300 K, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 189.8 (C-1), 161.1 (C-3), 135.9 (C-5), 128.3 (C-7), 125.2 (C-2), 121.1 (C-6), 112.8 (C-4), 82.43 (C-11), 68.0 (C-8, C-9), 58.9 (C-10) ppm; HRMS (EI): 382.14275 (calc.), 382.14164 (found) for C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>O<sub>6</sub>; FT-IR (film):  $\tilde{\nu}$  = 2865 (w), 1682 (s), 1597 (s), 1482 (s), 1452 (s), 1395 (m), 1350 (m), 1285 (m), 1241 (m), 1189 (s), 1161 (s), 1100 (s), 1025 (s), 925 (m), 831 (m), 755 (s), 655 (m), 606 (w), 530 (w) cm<sup>-1</sup>.

Synthesis of 5,15-strapped porphyrin 16: The bridge 15 (375 mg, 983  $\mu$ mol) and trifluoro boro etherate (13.9 mg, 98.3  $\mu$ mol) were dissolved in dichloromethane (350 mL) under nitrogen atmosphere. To this solution *meso*-phenyl dipyrromethane 14 (436 mg, 1.96 mmol), dissolved in dichloromethane (50 mL), was added under stirring over a period of 1 h. After stirring for 15 h, *p*-chloranil (504 mg, 2.05 mmol) was added and stirred for 5 h at 40 °C. Then, the solvent was removed under reduced pressure and the crude product was purified by column chromatography (dichloromethane,  $R_f$  = 0.54). A purple solid was obtained (80.0 mg, 102  $\mu$ mol, 10%); m.p.: 372 °C; <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K):  $\delta$  = 8.81 (s, 8H, *H*-13, *H*-14), 8.54 (dd,  $^3J$  = 7.2 Hz,  $^4J$  = 1.6 Hz, 2H, *H*-9), 8.36 (s, br, 2H, *H*-*o*-Ph), 8.03 (s, br, 2H, *H*-*o*-Ph'), 7.82–7.68 (m, 8H, *H*-7, *H*-*m*-Ph, *H*-*m*-Ph', *H*-*p*-Ph), 7.50 (t,  $^3J$  = 7.5 Hz, 2H, *H*-8), 7.07 (d,  $^3J$  = 8.2 Hz, 2H, *H*-6), 3.72–3.69 (m, 4H, *H*-4), 2.53–2.48 (m, 4H, *H*-3), 1.06 (s, 4H, *H*-2), –2.59 (s, br, 2H, NH) ppm; <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, 300 K, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 159.3 (C-5), 142.1 (C-17), 134.6 (C-*o*-Ph'), 134.4 (C-*o*-Ph), 133.4 (C-9), 131.8 (C-10), 130.6 (C-13, C-14), 130.0 (C-7), 127.6 (C-*p*-Ph), 126.7 (C-*m*-Ph, C-*m*-Ph'), 120.1 (C-8), 119.9 (C-15), 119.7 (C-16), 116.4 (C-12), 115.5 (C-11), 112.0 (C-6), 78.7 (C-1), 69.8 (C-4), 66.9 (C-3), 56.5 (C-9) ppm;

MS (MALDI, TOF):  $m/z$  = 785 [M]<sup>+</sup>; HRMS (EI): 784.30495 (calc.), 784.30323 (found) for C<sub>52</sub>H<sub>40</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>; FT-IR (film):  $\tilde{\nu}$  = 2924 (w), 1596 (w), 1471 (m), 1441 (m), 1348 (m), 1284 (m), 1247 (m), 1184 (m), 1112 (m), 965 (s), 796 (s), 728 (s), 698 (s), 658 (m), 579 (m), 519 (m), 408 (s) cm<sup>-1</sup>.

Synthesis of 5,15-strapped iron(III) porphyrin chloride 17: The 5,15-strapped porphyrin 16 (27.0 mg, 37.2  $\mu$ mol) and iron(II) chloride tetrahydrate (180 mg, 669  $\mu$ mol) were dissolved in degassed acetonitrile (30 mL) under nitrogen atmosphere and refluxed for 4 h. Then, the solvent was removed under reduced pressure and the crude product was dissolved in dichloromethane (40 mL), and then washed twice with brine (50 mL) and water (100 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous magnesium sulfate and the solvent was removed under reduced pressure. A brown solid was obtained (30.0 mg, 34.3  $\mu$ mol, 92%); m.p.: 131 °C; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 300 K):  $\delta$  = 81.62 (s, br, 4H, *H*-pyrrole), 78.00 (s, br, 4H, *H*-pyrrole) ppm; MS (MALDI, TOF):  $m/z$  = 839 [M-Cl]<sup>+</sup>, 874 [M]<sup>+</sup>; HRMS (EI): 838.22299 (calc.), 838.22174 (found) for C<sub>52</sub>H<sub>38</sub>FeN<sub>4</sub>O<sub>6</sub>; FT-IR (film):  $\tilde{\nu}$  = 2921 (w), 1597 (m), 1442 (m), 1336 (m), 1243 (m), 1000 (m), 801 (m), 719 (m), 659 (m), 541 (m), 463 (s), 436 (w), 418 (w), 408 (s) cm<sup>-1</sup>. Due to the highly diluted NMR samples, the large number of quaternary C-atoms and the paramagnetism, <sup>13</sup>C NMR spectroscopy of 17 did not provide sufficient signal intensities. Therefore, the <sup>13</sup>C NMR spectrum was not analyzable.

Synthesis of 5,15-strapped iron(III) porphyrin 1-methylimidazole complex 18: The 5,15-strapped iron(III) porphyrin chloride 17 (1.42 mg, 1.63  $\mu$ mol) was dissolved in 400  $\mu$ L dichloromethane-*d*<sub>2</sub>. To this solution 1-methylimidazole (5.48 mg, 66.8  $\mu$ mol) dissolved in 80  $\mu$ L of dichloromethane-*d*<sub>2</sub>, was added. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 300 K):  $\delta$  = –7.92 (s, 2H, *H*-pyrrole), –10.05 (s, 2H, *H*-pyrrole), –22.15 (s, 2H, *H*-pyrrole), –23.28 (s, 2H, *H*-pyrrole) ppm; HRMS (ESI): 920.27680 (calc.), 920.27580 (found) for C<sub>56</sub>H<sub>44</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>Fe. Due to the highly diluted NMR samples, the large number of quaternary C-atoms and the paramagnetism, <sup>13</sup>C NMR spectroscopy of 18 did not provide sufficient signal intensities. Therefore, the <sup>13</sup>C NMR spectrum was not analyzable.

## Data availability

All the data that support the findings of this study are available within the paper and its Supplementary Information files, or from the corresponding author on reasonable request.

Received: 2 July 2018 Accepted: 8 October 2018

Published online: 12 November 2018

## References

- Meunier, B., de Visser, S. P. & Shaik, S. Mechanism of oxidation reactions catalyzed by cytochrome P450 enzymes. *Chem. Rev.* **104**, 3947–3980 (2004).
- Denisov, I. G., Makris, T. M., Sligar, S. G. & Schlichting, I. Structure and chemistry of cytochrome P450. *Chem. Rev.* **105**, 2253–2277 (2005).
- Baik, M.-H., Newcomb, M., Friesner, R. A. & Lippard, S. J. Mechanistic studies on the hydroxylation of methane by methane monooxygenase. *Chem. Rev.* **103**, 2385–2419 (2003).
- Ferrando-Soria, J. et al. Molecular magnetism, quo vadis? A historical perspective from a coordination chemist viewpoint. *Coord. Chem. Rev.* **339**, 17–103 (2017).
- Dommaschk, M. et al. Photoswitchable magnetic resonance imaging contrast by improved light-driven coordination-induced spin state switch. *J. Am. Chem. Soc.* **137**, 7552–7555 (2015).
- Venkataramani, S. et al. Magnetic bistability of molecules in homogeneous solution at room temperature. *Science* **331**, 445–447 (2011).
- Shores, M. P., Klug, C. M. & Fiedler, S. R. in *Spin-Crossover Materials: Spin-state Switching in Solution* (ed Halcrow, M. A.) Ch. 10 (Wiley, Oxford, 2013).
- Senthil, K. K. & Ruben, M. Emerging trends in spin crossover (SCO) based functional materials and devices. *Coord. Chem. Rev.* **346**, 176–205 (2017).
- Nihei, M., Suzuki, Y., Kimura, N., Kera, Y. & Oshio, H. Bidirectional photomagnetic conversions in a spin-crossover complex with a diarylethene moiety. *Chem. Eur. J.* **19**, 6946–6949 (2013).
- Milek, M., Heinemann, F. W. & Khusniyarov, M. M. Spin-crossover meets diarylethenes: efficient photoswitching of magnetic properties in solution at room temperature. *Inorg. Chem.* **52**, 11585–11592 (2013).
- Heitmann, G., Schuett, C. & Herges, R. Spin state switching in solution with an azoimidazole-functionalized nickel(II) porphyrin. *Eur. J. Org. Chem.* www.eurjoc.org, 3817–3823 (2016).
- Heitmann, G., Schuett, C., Groebner, J. & Huber, L. Azoimidazole functionalized Ni-porphyrins for molecular spin switching and light responsive MRI contrast agents. *Dalton Trans.* **45**, 11407–11412 (2016).
- Dommaschk, M. et al. Coordination-induced spin-state switching with nickel chlorin and nickel isobacteriochlorin. *Inorg. Chem.* **54**, 9390–9392 (2015).
- Scheidt, W. R. & Reed, C. A. Spin-state/stereochemical relationships in iron porphyrins: implications for the hemoproteins. *Chem. Rev.* **81**, 543–555 (1981).

## ARTICLE

NATURE COMMUNICATIONS | DOI: 10.1038/s41467-018-07023-1

15. Walker, F. A. & Simonis, U. in *Encyclopedia Inorganic Chemistry: Iron Porphyrin Chemistry* (ed King, R. B.) 2390–2521 (Wiley, Chichester, 2006).
16. Reed, A. C. & Guiset, F. A “magnetochemical” series. Ligand field strengths of weakly binding anions deduced from  $S = 3/2$ ,  $5/2$  spin state mixing in iron(III) porphyrins. *J. Am. Chem. Soc.* **118**, 3281–3282 (1996).
17. Toney, G. E. et al. Characterization of a true intermediate-spin (porphinato) iron(III) complex. *Inorg. Chem.* **23**, 2561 (1984).
18. Walker, F. A., Lo, M.-W. & Ree, M. T. Electronic effects in transition metal porphyrins. The reactions of imidazoles and pyridines with a series of *para*-substituted tetraphenylporphyrin complexes of chloroiron(III). *J. Am. Chem. Soc.* **98**, 5552–5560 (1976).
19. Sahoo, D., Quesne, M. G., de Visser, S. P. & Rath, S. P. Hydrogen-bonding interactions trigger a spin-flip in iron(III) porphyrin complexes. *Angew. Int. Ed.* **54**, 4796–4800 (2005).
20. Geiger, D. K. & Scheidt, W. R. Control of spin state in (porphinato)iron(III) complexes. Effect of the porphyrin ligand. *Inorg. Chem.* **23**, 1970–1972 (1984).
21. Geiger, D. K., Chunplang, V. & Scheidt, W. R. Control of spin state in (porphinato)iron(III) complexes. A new crystalline phase of (isothiocyanato) (pyridine) (meso-tetraphenylporphinato)iron(III) with two magnetically distinct sites. *Inorg. Chem.* **24**, 4736–4741 (1985).
22. Bertrand, L., Theodoule, F. X., Gayda, J. P., Mispelter, J. & Momenteau, M. Determination of the zero-field splitting in a spin-admixed ( $S = 5/2$ ,  $S = 3/2$ ) iron III porphyrin. *Chem. Phys. Lett.* **102**, 442–445 (1983).
23. Boersma, A. D. & Goff, H. M. Multinuclear magnetic resonance spectroscopy of spin-admixed  $S = 5/2$ ,  $3/2$  iron(III) porphyrins. *Inorg. Chem.* **21**, 581–586 (1982).
24. Toney, G. E. et al.  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR study of the effects of meso substituents on the  $S = 3/2$ ,  $5/2$  spin state admixture of (perchlorato)(tetraarylporphinato) iron(III) complexes. *Inorg. Chem.* **23**, 4350–4352 (1984).
25. Kastner, M. E., Scheidt, W. R., Mashiko, T. & Reed, C. A. Molecular structure of diaquo,  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ -tetraphenylporphinatoiron(III) perchlorate and perchlorato- $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ -tetraphenylporphinatoiron(III). Two new structural types for iron(III) porphyrins. *J. Am. Chem. Soc.* **100**, 666–667 (1978).
26. Mashiko, T., Kastner, M. E., Spartalian, K., Scheidt, W. R. & Reed, C. A. Six coordination in high-spin ferric porphyrins. A new structural type and models for aquomethemoglobin. *J. Am. Chem. Soc.* **100**, 6354–6362 (1978).
27. Hoshino, A. & Nakamura, M. Determination of the field strengths of weak neutral ligands having oxygen as coordination atom. *Chem. Lett.* **33**, 1234–1235 (2004).
28. Hoshino, A., Ohgo, Y. & Nakamura, M. Electronic structures of six-coordinate ferric porphyrin complexes with weak axial ligands: usefulness of  $^{13}\text{C}$  NMR chemical shifts. *Inorg. Chem.* **44**, 7333–7344 (2005).
29. Thies, S. et al. Light-driven coordination-induced spin-state switching: rational design of photodissociable ligands. *Chem. Eur. J.* **18**, 16358–16368 (2012).
30. Thies, S. et al. Light-induced spin change by photodissociable external ligands: a new principle for magnetic switching of molecules. *J. Am. Chem. Soc.* **133**, 16243–16250 (2011).
31. Bottomley, L. A. & Kadish, K. M. Counterion and solvent effects on the electrode reactions of iron porphyrins. *Inorg. Chem.* **20**, 1348–1357 (1981).
32. Otsuka, T., Ohya, T. & Sato, M. EPR studies of hydrogen bonding in ferric porphyrin complexes. Low-spin dimethoxo(tetraphenylporphinato)ferrate (111) in dimethyl sulfoxide-methanol. *Inorg. Chem.* **24**, 776–782 (1985).
33. Del Piero, S. et al. Excel tool for equilibrium speciation based on newton–raphson method and on a hybrid genetic algorithm. *Ann. Chim.* **96**, 29–49 (2006).
34. Lauffer, R. B. Paramagnetic metal complexes as water proton relaxation agents for NMR imaging: theory and design. *Chem. Rev.* **87**, 901–927 (1987).
35. Bloembergen, N. J. Proton relaxation times in paramagnetic solutions. *Chem. Phys.* **27**, 572 (1957).
36. Solomon, I. Relaxation processes in a system of two spins. *Phys. Rev.* **99**, 559 (1955).
37. Sligar, S. G., Cinti, D. L., Gibson, G. G. & Schenkman, J. B. Spin state control of the hepatic cytochrome P450 redox potential. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **90**, 925–932 (1979).
38. Neset, M. J. M., Shokhirev, N. V., Enemark, P. D., Jacobson, S. E. & Walker, F. A. Models of the Cytochromes. redox properties and thermodynamic stabilities of complexes of “hindered” iron(III) and iron(II) tetraphenylporphyrinates with substituted pyridines and imidazoles. *Inorg. Chem.* **35**, 5188–5200 (1996).
39. Huang, S.-P., Shiota, Y. & Yoshizawa, K. DFT study of the mechanism for methane hydroxylation by soluble methane monooxygenase (sMMO): effects of oxidation state, spin state, and coordination number. *Dalton Trans.* **42**, 1011–1023 (2013).
40. Nakamura, M., Ohgo, Y. & Ikezaki, A. in *Handbook of Porphyrin Science* Vol. 7 (eds Kadish, K. M., Smith, K. M. & Guillard, R.) 1–146 (World Scientific, Singapore, 2010).
41. Walker, F. A., Huynh, B. H., Scheidt, W. R. & Osavath, S. R. *J. Am. Chem. Soc.* **108**, 5288–5297 (1986).
42. Watson, C. T., Cai, S., Shokhirev, N. V. & Walker, F. A. *Inorg. Chem.* **44**, 7468–7484 (2005).
43. Adler, A. D. et al. A simplified synthesis for meso-tetraphenylporphine. *J. Org. Chem.* **32**, 476–476 (1967).
44. Adler, A. D., Longo, F. R., Kampas, F. & Kim, J. On the preparation of metalloporphyrins. *J. Inorg. Nucl. Chem.* **32**, 2443 (1970).
45. Reed, C. A. et al. The missing heme spin state and a model for cytochrome c'. The mixed  $S = 3/2$ ,  $5/2$  intermediate spin ferric porphyrin: perchlorato(meso-tetraphenylporphinato)iron(III). *J. Am. Chem. Soc.* **101**, 2948–2958 (1979).
46. Thies, S. et al. Light-driven coordination-induced spin-state switching: rational design of photodissociable ligands. *Chem. Eur. J.* **18**, 16358–16368 (2012).
47. Littler, B. J. et al. Refined synthesis of 5-substituted dipyrromethanes. *J. Org. Chem.* **64**, 1391–1396 (1999).
48. Cagnoni, A. J., Varela, O., Uhrig, M. L. & Kovensky, J. Efficient synthesis of thiolactoside glycolusters by ruthenium-catalyzed cycloaddition reaction of disubstituted alkynes on carbohydrate scaffolds. *Eur. J. Org. Chem.* **5**, 972–983 (2013).

## Acknowledgements

We gratefully acknowledge support by the DFG via Sonderforschungsbereich 677. S.S. thanks the Alexander von Humboldt Foundation, Germany and DST-SERB, India, respectively, for Humboldt and Ramanujan research fellowships and O.R. for funding by the Max-Planck Society. This work was supported by the Cluster of Excellence RESOLV (EXC 1069) funded by the Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG).

## Author contributions

R.H. and S.S. designed the experiments; S.S. performed the photoswitching, electrochemistry, and relaxivity experiments; S.S. and B.K. performed titration experiments; K.S. analyzed the binding isotherms; F.D.S. assisted in the NMR data acquisition and interpretation; M.P. synthesized and investigated the strapped porphyrin and performed electrochemistry experiments together with S.S. and O.R.; T.L., D.G., and W.S. measured the EPR spectra; Evans measurements have been performed by B.K., S.S., and M.P.; R.H. supervised the project; and S.S. and R.H. wrote the manuscript.

## Additional information

**Supplementary Information** accompanies this paper at <https://doi.org/10.1038/s41467-018-07023-1>.

**Competing interests:** The authors declare no competing interests.

**Reprints and permission** information is available online at <http://npg.nature.com/reprintsandpermissions/>

**Publisher's note:** Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



**Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons license, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons license and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

© The Author(s) 2018

## Shankar, *et al.*, Light Controlled Switching of the Spin State of Iron(III)

### 1. Supplementary Methods

#### General Methods

All reactions were carried out in hot air-dried glassware with magnetic stirring under nitrogen atmosphere (when required) using commercially available reagent-grade solvents (dried when necessary, but without purification), and all evaporations were carried out under reduced pressure on Büchi rotary evaporator or Heidolph rotary evaporator below 50 °C, unless otherwise noted. Yields refer to chromatographically and spectroscopically homogeneous materials, unless otherwise stated. Most reagents were purchased from Sigma Aldrich, ABCR, Alfa Aesar or Merck and were used as received. Solvents (reagent grade) were purchased from Sigma Aldrich, ABCR and Merck. Specific experimental conditions are provided under each section below.

#### Mass spectrometry

The high resolution (HR) mass spectra were measured with an APEX 3 FT-ICR with a 7.05 T magnet by co. Bruker Daltonics. Electron impact (EI) and Matrix-assisted Laser Desorption/Ionization (MALDI) mass spectra were measured with a Biflex III by co. Bruker.

#### Chromatography Stationary Phases

For column chromatography purifications silica gel (Merck, particle size 0.040-0.063 mm) was used.  $R_f$  values were determined by thin layer chromatography on Polygram® Sil G/UV<sub>254</sub> (Macherey-Nagel, 0.2 mm particle size).

#### IR Spectroscopy

Infrared spectra were measured on a Perkin-Elmer 1600 Series FT-IR spectrometer with an A531-G Golden-Gate-Diamond-ATR-unit. Signals were abbreviated with w, m, and s for weak, medium and strong intensities. Broad signals were additionally labeled with br.

#### <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR Spectra

<sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR spectra were recorded on Bruker DRX 500 (<sup>1</sup>H NMR: 500 MHz, <sup>13</sup>C NMR: 125 MHz) and Bruker AV 600 (<sup>1</sup>H NMR: 600 MHz, <sup>13</sup>C NMR: 150 MHz) instruments. Chemical shifts are expressed in ppm (δ), using tetramethylsilane (TMS) as internal standard for <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C nuclei (δH =

0;  $\delta C = 0$ ). Multiplicities of NMR signals are designated as s (singlet), d (doublet), t (triplet), q (quartet), quin (quintet), b (broad), and m (multiplet, for unresolved lines).  $^{13}C$  NMR spectra were recorded with complete proton decoupling, on above-mentioned spectrometers.

NMR spectra were measured in deuterated solvents (Deutero). The degree of deuteration is given in parentheses.  $^1H$  NMR spectra in reference to the following signals:

Chloroform- $d_1$  (99.8%):  $\delta = 7.26$  ppm (s)

Dichloromethane- $d_2$  (99.6%):  $\delta = 5.32$  ppm (t)

Acetone- $d_6$  (>99.5%):  $\delta = 2.05$  ppm (quin)

#### Switching Experiments in NMR

Long term  $^1H$  NMR switching experiments were performed on a Bruker 500 MHz NMR spectrometer in acetone- $d_6$  (>99.5% d). To a 0.2 mM solution of FeTPPClO<sub>4</sub> (**1**) in acetone- $d_6$  (523  $\mu$ L) in an NMR tube, DMSO- $d_6$  was added (2  $\mu$ L), followed by a 120 mM acetone- $d_6$  solution of *trans* azopyridine (75  $\mu$ L, final concentration of 15 mM). The NMR tube was sealed and shaken well before measurement. The  $^1H$  NMR spectrum showed a characteristic low-spin signal at -14.72 ppm. The tube was then irradiated for 5 min with light of wavelength 365 nm using a custom made LED machine (12x400 mW). During irradiation, constant mixing was ensured via rotating the tube by a mechanical rotator with air cooling using an electric ventilator (fan). The NMR tube was then transferred to the spectrometer and the corresponding spectrum showed the characteristic high-spin signal at +66.8 ppm. The first cycle of irradiation was completed by irradiating the sealed tube with light of wavelength 435 nm (LED 12x380 mW) for another 5 min using the exact same set up as described above. The partial switching experiments were repeated for 1000 cycles. Each cycle consisted of the photoconversion of *cis* azopyridine to *trans* azopyridine via alternate irradiation using lights of two different wavelengths (365, 435 nm) and measurement after regular intervals. The LEDs were connected to an automated timer device and the on and off times were fixed at a constant values of 5 minutes each for each wavelength. The solution was stable even after 1000 continuous cycles of partial switching.

#### Photostationary States of the Phenyl Azopyridine **2**

A 15 mM solution of the azopyridine in acetone- $d_6$  (598  $\mu$ L) containing DMSO- $d_6$  (2  $\mu$ L) in a sealed NMR tube was kept at 60 °C for 24 h. The  $^1H$  NMR spectra of this sample confirmed 100% *trans* azopyridine. The sample was then irradiated for 2, 7 and 120 minutes with a light of wavelength 365 nm using the exact same set up as described above.  $^1H$  NMR spectra of the sample irradiated for

2, 5 and 10 min showed negligible changes in the concentration of *cis* azopyridine, suggesting that the photostationary equilibrium (94.4±0.3% *cis*, 5.6±0.3% *trans*) was reached within 2 min. Similar irradiation of the sample with light of wavelength 435 nm again resulted in a photostationary equilibrium (24.6±0.3% *cis*, 75.4±0.3% *trans*) as shown in Supplementary Table 1. The PSS was not greatly affected by the presence of the porphyrin in the system.

#### Half-life ( $t_{1/2}$ ) of *cis* Azopyridine (*cis*-2)

*Cis* azopyridines, in general, usually exhibit a similar half-life as the corresponding azobenzenes. The half-life ( $t_{1/2}$ ) of *cis* azopyridine (*cis*-2) was measured using  $^1\text{H}$  NMR. *Cis*-2 at its photostationary equilibrium (94.4±0.3% *cis*, 5.6±0.3% *trans*) in a sealed NMR tube was measured for several days in a 500 MHz NMR spectrometer. The half-life ( $t_{1/2}$ ) of *cis*-2 was found to be extremely high (>164 days, Supplementary Figure 7) at room temperature in acetone- $\text{d}_6$  or acetone- $\text{d}_6$ /DMSO- $\text{d}_6$ , whereas the same in presence of the paramagnetic Fe(III) porphyrin was significantly lower (~18 days, Supplementary Figure 8).

#### Magnetic Susceptibility - Evans Measurements

The paramagnetic susceptibility of admixed spin complex  $\text{FeTPP}(\text{acetone})_2^+$ , high-spin and low-spin complexes  $\text{FeTPP}(\text{DMSO})_2^+$  and  $\text{FeTPP}(\text{azopy})_2^+$  were determined via the standard Evans measurements using  $^1\text{H}$  NMR spectroscopy. An NMR tube with a coaxial insert, both sealable, was used. For the admixed spin complex  $\text{FeTPP}(\text{acetone})_2^+$ , the outer tube was filled with a 0.2 mM solution of porphyrin  $\text{FeTPPClO}_4$  (**1**) in acetone- $\text{d}_6$  (530  $\mu\text{L}$ ) and the inner tube was filled with a 0.2 mM solution of diamagnetic ZnTPP (Zinc tetraphenylporphyrin) in acetone- $\text{d}_6$  (60  $\mu\text{L}$ ). ZnTPP, that is completely diamagnetic compensates the diamagnetic contribution of the porphyrin macrocycle to the observed magnetic susceptibility. For the high-spin complex  $\text{FeTPP}(\text{DMSO})_2^+$ , the outer tube was filled with a 0.2 mM solution of porphyrin  $\text{FeTPPClO}_4$  in acetone- $\text{d}_6$ -DMSO- $\text{d}_6$  (530  $\mu\text{L}$ , 598:2 v/v) and the inner tube was filled with a 0.2 mM solution of diamagnetic ZnTPP in acetone- $\text{d}_6$ -DMSO- $\text{d}_6$  (60  $\mu\text{L}$ , 598:2 v/v). For the low-spin complex  $\text{FeTPP}(\text{azopy})_2^+$ , the outer tube was filled with a 0.2 mM solution of porphyrin  $\text{FeTPPClO}_4$  containing 15 mM azopyridine in acetone- $\text{d}_6$ -DMSO- $\text{d}_6$  (530  $\mu\text{L}$ , 598:2 v/v) and the inner tube was filled with a 0.2 mM solution of diamagnetic ZnTPP containing 15 mM azopyridine in acetone- $\text{d}_6$ -DMSO- $\text{d}_6$  (60  $\mu\text{L}$ , 598:2 v/v). For the strapped high-spin complex **17**, the outer tube was filled with a 0.721 mM solution of strapped porphyrin **17** in dichloromethane- $\text{d}_2$  (530  $\mu\text{L}$ ) and the inner tube was filled with a 0.721 mM solution of diamagnetic ZnTPP in dichloromethane- $\text{d}_2$  (60  $\mu\text{L}$ ). For the strapped low-spin complex **18**, the outer tube was filled with a 1.63 mM solution of strapped porphyrin **18** containing 66.8 mM 1-methylimidazole in dichloromethane- $\text{d}_2$  (530  $\mu\text{L}$ ) and the inner tube was filled with a 1.63 mM solution of diamagnetic

ZnTPP containing 1-methylimidazole (66.8 mM) in dichloromethane- $d_2$  (60  $\mu$ L). The concentration of the internal standard, TMS (tetramethylsilane), was maintained constant in the inner and outer tubes.  $^1\text{H}$  NMR spectra were recorded in a 500 MHz spectrometer at a constant temperature of 300 K. The sample (inner and outer tubes) was allowed to equilibrate at this temperature for at least 15 minutes before measurement. The following Supplementary Equation (1) was used to calculate the paramagnetic susceptibility from the experimentally measured shift in TMS signals between the inner and outer tubes.

$$\chi_M = \frac{3\delta f M}{4\pi f m} + \chi_M^o + \frac{\chi_M^o(d_o - d_x)}{m} - \chi_{dia}^M \quad (1)$$

where,

$\chi_M$  = Molar paramagnetic susceptibility in ( $\text{cm}^3\text{mol}^{-1}$ )

$\delta f$  = Frequency difference between the TMS peaks of the inner and outer tube (Hz)

$M$  = Molecular weight of the substance ( $\text{g mol}^{-1}$ )

$f$  = Frequency of the NMR instrument (Hz)

$m$  = Mass of the substance in 1 mL of solution (g)

$\chi_M^o$  = Mass susceptibility of the solvent ( $\text{cm}^3\text{mol}^{-1}$ )

$d_o$  = Density of the solvent ( $\text{g cm}^{-3}$ )

$d_x$  = Density of the solution ( $\text{g cm}^{-3}$ )

$\chi_{dia}^M$  = Diamagnetic correction to the magnetic susceptibility ( $\text{cm}^3\text{mol}^{-1}$ )

Since all the solutions used in this experiment are dilute, the density of the solvent and the solutions may be considered equal, thereby nullifying the factor ( $d_o - d_x$ ). The diamagnetic correction ( $\chi_{dia}^M$ ) has been taken care of by using equivalent diamagnetic components in the inner tube. Since the same solvents are used in the inner and outer tubes, the solvent correction factor  $\chi^o$  could also be neglected. Thus the equation for calculating the molar paramagnetic susceptibility effectively reduces to Supplementary Equation (2).

$$\chi_M = \frac{3\delta f M}{4\pi f m} \quad (2)$$

From the known values of molar paramagnetic susceptibility, the corresponding magnetic moment ( $\mu_{eff}$ ) may be obtained via Supplementary Equation (3).

$$\mu_{eff} = 2.828\sqrt{\chi_M T} \quad (3)$$

where T = Temperature (K)

For a 0.2 mM solution of the high-spin complex  $\text{FeTPP}(\text{DMSO})_2^+$ ,

$$\delta f = 5.78 \text{ Hz}$$

$$\chi_M = 0.0138 \text{ cm}^3 \text{ mol}^{-1}$$

$$\mu_{eff} = 5.76 \text{ B.M.}$$

For a 0.2 mM solution of low-spin complex  $\text{FeTPP}(\text{azopy})_2^+$ ,

$$\delta f = 0.78 \text{ Hz}$$

$$\chi_M = 0.00186 \text{ cm}^3 \text{ mol}^{-1}$$

$$\mu_{eff} = 2.11 \text{ B.M.}$$

For a 0.2 mM solution of admixed spin complex  $\text{FeTPP}(\text{acetone})_2^+$ ,

$$\delta f = 3.53 \text{ Hz}$$

$$\chi_M = 0.00843 \text{ cm}^3 \text{ mol}^{-1}$$

$$\mu_{eff} = 4.50 \text{ B.M.}$$

For a 0.721 mM solution of 5,15-strapped iron(III) porphyrin chloride **17**,

$$\delta f = 24.8 \text{ Hz}$$

$$\chi_M = 0.01434 \text{ cm}^3 \text{ mol}^{-1}$$

$$\mu_{eff} = 5.87 \text{ B.M.}$$

For a 1.63 mM solution of 5,15-strapped iron(III) porphyrin methylimidazole **18**,

$$\delta f = 8.79 \text{ Hz}$$

$$\chi_M = 0.00258 \text{ cm}^3 \text{ mol}^{-1}$$

$$\mu_{eff} = 2.49 \text{ B.M.}$$

#### Relaxivity Measurements

The relaxation time of acetone and water were determined via NMR spectroscopy (Bruker AC 200) in acetone- $\text{d}_6$  + DMSO- $\text{d}_6$  + 1% acetone. The longitudinal (or spin-lattice) relaxation time ( $T_1$ ) of acetone and water were obtained by an inversion recovery pulse sequence. The integral of the acetone and

water signals were observed as a function of the delay time (Supplementary Figure 8). See Supplementary Table 3 for the calculated values of  $T_1$ .

The transverse (or spin-spin) relaxation time  $T_2$  was determined by a spin echo pulse sequence. The integral of the DMSO signal was observed as a function of the spin echo ( $n$ ) with an echo time ( $\tau$ ) of 10 ms (Supplementary Figure 12). The efficiency of paramagnetic ions in shortening the relaxation time of solvent protons may be determined based on relaxivity ( $R_1$  and  $R_2$ ). The plot of the relaxation rate ( $1/T_1$  or  $1/T_2$ ) versus the concentration of the paramagnetic species shows a linear relation and the slope is defined as relaxivity,  $R_1$  and  $R_2$ .

#### UV-vis and far-Visible Spectroscopy

UV-vis and far-visible absorption spectra were recorded on a Perkin-Elmer Lambda-14 spectrophotometer using quartz cells of 1 cm path length. Spectrophotometric grade solvents (2.0 mL) were employed in optical spectroscopic measurements. Irradiation experiments were performed in acetone containing small amounts of DMSO- $d_6$  (25.87 mM). The temperature during every measurement was fixed at 25 °C using a water-flow system connected to a thermostat.

#### Photostationary States of Azopyridine 2

50  $\mu$ M and 1.0 mM solution of the azopyridine in acetone/DMSO (2 mL, 25.87 mM) in sealed quartz cells were irradiated for 2 min with a light of wavelength 365 nm, with stirring. The UV-vis spectrum was recorded. Extended irradiation (up to 10 min) showed negligible changes in the spectrum of *cis* azopyridine (predominant species), suggesting that the photostationary equilibrium was reached within 2 min. Similar irradiation of the sample with a light of wavelength 435 nm again resulted in a photostationary equilibrium as shown in Supplementary Figure 18. See Supplementary Table 1 for the *cis/trans* ratio in the photostationary state determined by  $^1\text{H}$  NMR.

#### Far-Visible Spectroscopy of the Spin-State Changes

To a solution of  $\text{FeTPP}(\text{acetone})_2^+$  at room temperature, increasing amounts of DMSO- $d_6$  was added and shaken well. The final concentration of the porphyrin was fixed at 0.1 mM and the final volume at 2.0 mL. The optical spectra were recorded for each addition of DMSO- $d_6$ , 3 minutes after placing the quartz cells in the measurement chamber for temperature equilibration. Near isosbestic point was observed around 626 nm, suggesting transformation from  $\text{FeTPP}(\text{acetone})_2^+$  to  $\text{FeTPP}(\text{DMSO})_2^+$ , with intermediates having the similar optical characteristics as either of the species in solution. The process was followed by plotting the corresponding change in absorption at 686 nm at each concentration of DMSO added – the intensity increased with successive addition of DMSO at least until a final DMSO concentration of 10 mM and levelled off thereafter.



To a solution of porphyrin  $\text{FeTPP}(\text{acetone})_2^+$  at room temperature containing  $\text{DMSO-d}_6$  (25.87 mM), increasing amounts of *trans* azopyridine were added and shaken well. The final concentration of the porphyrin was fixed at 0.1 mM and the final volume at 2.0 mL. The optical spectra were recorded for each addition of *trans* azopyridine, 3 minutes after placing the quartz cells in the measurement chamber for temperature equilibration. An isosbestic point was observed around 621 nm, suggesting a transformation from  $\text{FeTPP}(\text{DMSO})_2\text{ClO}_4$  to  $\text{FeTPP}(\text{azopy})_2\text{ClO}_4$ , without any intermediates or with intermediates having the same optical characteristics as either of the species in solution. The process was followed by plotting the corresponding change in absorption at 686 nm at each concentration of *trans* azopyridine added – the intensity was found to decrease with successive addition of azopyridine at least until a final concentration of 7 mM and levelled off thereafter.

#### Calculation of Apparent Equilibrium Constants

The optical changes accompanying the spin state changes were used to derive the corresponding apparent equilibrium constants. The model reactions as shown in Supplementary Figure 23 were assumed and validated using the excel tool for equilibrium speciation (EST, Equilibrium Speciation Tool)<sup>1</sup> based on Newton-Raphson method and the reported hybrid generic algorithm, in combination with Excel's Solver.

To determine the relevant species in acetone, the change in the phenyl shifts of the porphyrin, upon addition of increasing amounts of acetone- $\text{d}_6$  to a solution of 0.2 mM  $\text{FeTPPClO}_4$  in  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ , was analysed, using binding models for both, 1:1 and 2:1 complexation. The pyrrole protons were not visible over the complete range of the titration, and thus could not be used for analysis (See Supplementary Figure 21 and Supplementary Table 4).

Formation of  $\text{FeTPP}(\text{acetone})_2^+$  via  $\text{FeTPP}(\text{acetone})\text{ClO}_4$  with  $K_1''=0.865 \text{ L mol}^{-1}$  and  $K_2''=1.077 \text{ L mol}^{-1}$  is the most likely model. The observed and calculated shifts are given in Supplementary Table 4 and are depicted in Supplementary Figure 24. The composition of the corresponding solutions is given in Supplementary Table 5 and shown in Supplementary Figure 25. Based on these results the main component in pure acetone- $\text{d}_6$  (13600 mM) is complex  $\text{FeTPP}(\text{acetone})_2^+$  (~93%, see supplementary Table 5).<sup>2</sup>

Absorption changes for the titration of a 0.1 mM solution of  $\text{FeTPPClO}_4$  in acetone with  $\text{DMSO-d}_6$  (see Supplementary Figure 19) were analysed using both, 1:1 and 2:1 binding models as well as different assumptions for the absorption of the intermediate species  $\text{FeTPP}(\text{acetone})(\text{DMSO})^+$  in the 2:1 binding model.

Several binding models have been tested and their fitting has been compared: a) No intermediate (mixed) complex is formed during ligand exchange (very strong cooperativity of ligand exchange). b) formation of only the mixed complex (no double ligand exchange, which is very unlikely because DMSO is known to form 2:1 complexes with  $\text{FeTPPClO}_4$ ), c) absorption of the mixed complex  $\text{FeTPP}(\text{acetone})(\text{DMSO})^+$  is identical to the absorption of  $\text{FeTPP}(\text{acetone})_2^+$ , d) absorption of the mixed complex  $\text{FeTPP}(\text{acetone})(\text{DMSO})^+$  is identical to the absorption of  $\text{FeTPP}(\text{DMSO})_2^+$ , e) the absorption of the mixed complex is in between  $\text{FeTPP}(\text{acetone})_2^+$  and  $\text{FeTPP}(\text{DMSO})_2^+$ . The SSR (sum of squared residuals) values are a) and b)  $1.5 \cdot 10^{-3}$ , c)  $6.2 \cdot 10^{-4}$ , d)  $8.1 \cdot 10^{-5}$ , e)  $2.9 \cdot 10^{-5}$ . This suggests formation of an intermediate species  $\text{FeTPP}(\text{acetone})(\text{DMSO})^+$  according to model d) or e). Model e) is in accordance with the course of the absorption shown in Supplementary Figure 19, which shows a nearly isosbestic point at 621 nm but a different behaviour above 750 nm.

In Supplementary Table 6, the composition of the species in solution, and the observed and calculated absorption at 686 nm are given. The speciation is shown in Supplementary Figure 27. Supplementary Figure 26 shows the comparison of observed and calculated absorption. Apparent binding constants are given in Supplementary Table 10.

With the binding constants obtained from the UV-Vis experiments ( $K'_1=5862 \text{ L mol}^{-1}$ ,  $K'_2=596 \text{ L mol}^{-1}$ ), we were able to fit the shifts of the phenyl and pyrrole protons of  $\text{FeTPPClO}_4$ . These shifts were followed upon subsequent addition of  $\text{DMSO-d}_6$  to a solution of  $\text{FeTPPClO}_4$  in acetone- $\text{d}_6$  with a fixed concentration of 0.2 mM porphyrin and a fixed total volume of 600  $\mu\text{L}$  (see Supplementary Table 7, Supplementary Figure 22). Fitting the NMR data with different initial assumptions for the association constants gave similar results. The best fit was obtained for  $K'_1=5372 \text{ L mol}^{-1}$  and  $K'_2=580 \text{ L mol}^{-1}$  ( $\Delta_{\text{SSR}}=4 \cdot 10^{-5}$  (sum of squared residuals)), which results in a difference of 8.4% and 2.8%, respectively. This close agreement can be interpreted as an additional confirmation of the validity of our model.

For the titration of a solution of  $\text{FeTPPClO}_4$  (0.1 mM) in acetone containing  $\text{DMSO-d}_6$  (25.87 mM) with *trans* azopyridine the binding isotherm was analysed considering both, single or double coordination of azopyridine. Occurrence of an isosbestic point at 621 nm suggested either clean transformation to a single product or formation of an intermediate  $\text{FeTPP}(\text{DMSO})(\text{azopy})^+$  with the same optical characteristics as either species in solution (see Supplementary Figure 20). The most likely model was stepwise coordination of two azopyridines, assuming that  $\text{FeTPP}(\text{DMSO})(\text{azopy})^+$  has the same absorption as the final complex ( $\text{FeTPP}(\text{azopy})_2$ ). This implicates that the first coordination of azopyridine induces spin change from high-spin to low-spin.

Titration with *trans* azopyridine was also followed by  $^1\text{H}$  NMR spectroscopy, but neither the pyrrole shift (slow exchange, broad signals) nor the phenyl shifts (not observable because of excess of azopyridine) could be analysed.

A refined binding model could be obtained by fitting the data of the titration with *trans* azopyridine by taking into account the apparent binding constants for DMSO- $\text{d}_6$  (see Supplementary Table 10). This provided the basis to calculate the concentration of all relevant species in solution for the single titration points and for the switching experiments (see above).

Using the combined model, we were able to determine the composition of the species in the solution of the NMR switching experiments. Assuming that the binding constants of *cis* azopyridine are much lower than those of DMSO- $\text{d}_6$  and, consequently, that *cis* azopyridine does not bind, we determined the composition of the solutions in the photostationary states after irradiation with 365 and 435 nm, respectively (see Supplementary Tables 12 and 13). Further evidence that *cis* azopyridine is a very weak ligand, or does not bind at all, is provided in Supplementary Figure 3b. With these values, the switching efficiency could be calculated as 76.3% (see Supplementary Figure 34).

#### Switching Experiments in Optical Spectroscopy

To a 0.1 mM solution of  $\text{FeTPPClO}_4$  in acetone, containing DMSO- $\text{d}_6$  (25.87 mM) in a sealed quartz cell, *trans* azopyridine (*trans*-2) (75 eq., 7.5 mM) was added. The quartz cell was sealed and shaken well before acquiring the optical spectrum in the visible region (500–800 nm). The cell was then irradiated for 2 min with a light of wavelength 365 nm, under magnetic stirring and the optical spectrum was obtained. The first cycle of irradiation was completed by irradiating the sealed cell with a light of wavelength 435 nm for another 3 min. The partial switching experiments were repeated for 10 cycles. Each cycle consisted of the photoconversion of *cis* azopyridine to *trans* azopyridine via alternate irradiation using lights of two different wavelengths (365, 435 nm) and measurement after regular intervals. Supplementary Figure 35 right shows reversible changes in absorption at 686 nm as a function of number of irradiation cycles.

#### Electron Paramagnetic Resonance (EPR) Spectroscopy

Sample solutions of  $\text{Fe}^{\text{III}}$  porphyrin complexes were vacuum-sealed in EPR quartz-glass tubes. X-band ( $\approx 9.5$  GHz) continuous wave (CW) EPR experiments on samples in acetone at 8 K were performed with a Bruker ESP 380E spectrometer equipped with an Oxford Instruments Ltd. ITC liquid He flow system and temperature controller. X-band CW EPR spectra on samples in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  were recorded at 4.8 K using a Bruker ELEXSYS E500 spectrometer equipped with an Oxford Instruments Ltd. ESR 900

liquid He flow cryostat and an ITC503 temperature controller. All spectra presented were baseline-corrected by subtraction of a background spectrum of the resonator with an empty sample tube.

X-band EPR experiments at liquid He temperatures were performed on the various Fe<sup>III</sup> porphyrin complexes dissolved in acetone or CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> to verify their spin states. Fig. S36 contains spectra of the following complexes of FeTPP<sup>+</sup> at a concentration of 0.2 mM with acetone as the solvent: FeTPP(acetone)<sub>2</sub><sup>+</sup> (**1a**), FeTPP(DMSO)<sub>2</sub><sup>+</sup> (**2**), FeTPP(azopy)<sub>2</sub><sup>+</sup> (**3**), FeTPP(MeOPy)<sub>2</sub><sup>+</sup> (**4**). **1a**, **2** and **3** each exhibit a peak around  $g = 6$  of different intensity together with a smaller, sharper peak at  $g \approx 2$ , indicative of either high-spin  $S = 5/2$  states ( $g_{\perp} \approx 6$ ,  $g_{\parallel} \approx 2$ ) or admixed  $S = 3/2$ ,  $5/2$  states.<sup>3</sup> As expected, **2** shows the most intense high-spin signal, while in **3**, its intensity is much smaller (~3% of **2**). **1a** exhibits a  $g \approx 6$  signal broader than the one from **2**, of intermediate intensity, and there possibly is another, small feature around  $g = 4.7$ - $4.8$ . This appearance indicates a contribution from an intermediate  $S = 3/2$  spin state and thus an admixed  $S = 3/2$ ,  $5/2$  state for **1a**. **4** does not contain any  $S = 5/2$  component, as expected, but also no other strong signals. In the spectra of **3** and **4**, there could however be weak signals around  $g = 3.3$  and  $g = 3.1$ , respectively of very small intensity. These  $g$  values are characteristic for so-called "large  $g_{\max}$ " signals,<sup>4,5</sup> originating from low-spin  $S = 1/2$  states, as expected for these complexes, of  $(d_{xy})^2(d_{xz}, d_{yz})^3$  electronic ground state configuration.

In pulse mode, in contrast, no signals from the FeTPPClO<sub>4</sub> complexes in acetone could be observed. The reason for this is thought to be the bad glassing properties of acetone, possibly promoting agglomeration of the complexes. Magnetic interactions between the iron centers and concomitant enhanced relaxation rates prevent that electron spin echoes can be detected, while their CW signals can still be measured.

Hence, dichloromethane (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), which possesses more favorable glassing properties, was chosen as solvent for further experiments. Fig. S37 shows X-band CW EPR spectra of complexes **3** and **4** (0.2 mM in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). As in the samples containing acetone, **3** exhibits a high-spin signal at  $g = 5.99$ , while **4** does not. Both samples show large  $g_{\max}$  signals of a low-spin  $S = 1/2$  state around  $g = 3.4$ . In Fig. S38, the EPR spectra of **3** and **4** in samples with acetone or CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> as the solvent are compared. Samples with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> as the solvent did show also EPR signals in pulse mode (not shown).

Illumination of **3** with UV light of 365 nm wavelength at room temperature results in a ~20-fold increase of the component at  $g = 5.99$  (Fig. S38), consistent with an increase of the fraction of  $S = 5/2$  complexes by low-spin to high-spin conversion. However, there is no concomitant decrease of the large  $g_{\max}$  low-spin signal, which would be expected as a result of such a process. Hence, there is

a significant overall increase of EPR signal intensity. Further illumination at room temperature with blue light of 435 nm wavelength of this sample exposed to UV light before did not lead to a decrease of the  $g = 5.99$  signal, thus not indicating a back-conversion process from high-spin to low-spin that has been observed before for this type of sample. These results from the photoswitching experiments are not quite consistent with the light-induced behavior observed in the corresponding NMR, Evans and UV/vis experiments at room temperature. Especially, the increase of overall signal intensity upon UV irradiation suggests that not all the  $\text{Fe}^{\text{III}}$  ions present in the sample contribute to the measured EPR spectra. The reason is thought to be non-ideal complex solvation in the frozen samples, possibly resulting in cluster formation, even when using  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  as the solvent.

#### Electrochemical Measurements

The electrochemical measurements were performed on an Autolab PGSTAT204 potentiostat equipped with a 3-electrode set-up. A platinum disk (5 mm diameter) was used as the working electrode, a platinum wire was used as the counter electrode and a  $\text{Ag}/\text{AgNO}_3$  0.01 M in acetonitrile was used as the reference electrode. The reference electrode was separated from the main cell chamber with a frit on a side-arm filled with supporting electrolyte in acetone. The cyclic voltammograms (CVs) were obtained in acetone at a porphyrin concentration of 0.2 mM. Tetrabutylammonium perchlorate (TBAP, 40 mM) was used as the supporting electrolyte. The experiments were conducted inside a glovebox at room temperature at a scan rate of 50 mV/s. All measurements were repeated at least three times to obtain reliable potential values. All the potentials are referred to the standard hydrogen electrode (SHE). The potentials were corrected using hydroxymethyl ferrocene (Fc-MeOH) as an internal reference. At the end of each measurement, 0.2 mg of Fc-MeOH was added to the solution and the midpotential was determined. The reported value of 420 mV vs SHE was used for the conversion. Upon irradiation of the solution of  $\text{Fe}(\text{III})$ porphyrin, DMSO, *trans* azopyridine and TBAP (concentrations see Supplementary Figure 41 a) the reduction peak shifts towards a more positive potential, whereas a shift to a more negative potential would be expected if the *cis* azopyridine would not interfere with the electrochemical process. We attribute this behaviour to complexation of the reduced  $\text{Fe}(\text{II})$  species with *cis* azopyridine. Further implications arise from the presence of high concentrations of the supporting electrolyte (tetrabutylammonium perchlorate), which is required for the electrochemical experiment. The electrolyte may perturb the equilibrium between the different spin states since it has been shown to favour the admixed state of porphyrins.<sup>6</sup> Independent experiments towards the elucidation of the chemistry of the  $\text{Fe}(\text{II})$  species applying NMR, magnetic measurements, EPR and UV are currently underway and shall be reported in due course.

## Syntheses

### Synthesis of porphyrin 1

Tetraphenylporphyrin (TPP) and FeTPPCI were synthesized as reported.<sup>7,8</sup> FeTPPClO<sub>4</sub> (**1**) was prepared via a modified literature method.<sup>9</sup> The toluene complex obtained after crystallization from toluene was dissolved in dichloromethane (purified over basic alumina) and the solvent was removed in vacuo. This procedure was repeated several times until no toluene signals were visible in <sup>1</sup>H NMR.

The *high-resolution mass of the* FeTPPClO<sub>4</sub> (**1**) with different ligands:

- a) Acetone: 784.24952 (Calc.), 784.24891 (Found) for C<sub>50</sub>H<sub>40</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>Fe
- b) 4-Methoxypyridine: 886.27132 (Calc.), 886.27059 (Found) for C<sub>56</sub>H<sub>42</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>Fe
- c) DMSO: 822.17801 (Calc.), 822.17609 (Found) for C<sub>48</sub>H<sub>38</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>FeS<sub>2</sub>

### Synthesis of azopyridine 2, general strategy

Azopyridine **2** was synthesized in 3 steps from commercially available 3,5-di-*tert*-butylaniline **5** and 3-amino-4-chloropyridine **8** as shown in Supplementary Figure 41. Oxidation of the aniline **5** to the corresponding nitrosobenzene **6** was achieved using oxone® in a mixture of water and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Base-mediated coupling of the nitrosobenzene **6** with the aminopyridine **8** afforded the azo-product **9**, which on dechlorination-methoxylation resulted in the azopyridine **2**.

### Synthesis of nitrosobenzene 6<sup>10</sup>

To a solution of Oxone® (12.0 g, 39.0 mmol) in water (100 mL) was added a solution of 3,5-di-*tert*-butylaniline **5** (2.00 g, 9.74 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 mL) and the resulting mixture was stirred at room temperature for 5 h. The formation of the nitroso compound was evident by a change in color of the solution to light green. After 5 h, the phases were separated and the aqueous phase was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 25 mL). The organic phases were combined, dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub> and evaporated under reduced pressure. The temperature during evaporation was maintained at 30 °C. The crude solid thus obtained was purified by column chromatography (silica gel, 2:5 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/pentane as eluent) to afford the nitroso compound **6** as a light green solid. 14% of the corresponding nitro compound **7** was also isolated as a yellow powder (1.84 g, 8.34 mmol, 84%). <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, 300 K, CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ = 7.82 (t, <sup>4</sup>J<sub>4,2</sub> = 1.8 Hz, 1H, H-4), 7.78 (d, <sup>4</sup>J<sub>2,4</sub> = 1.8 Hz, 2H, H-2), 1.40 (s, 18H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ppm; <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, 300 K, CDCl<sub>3</sub>, TMS): δ = 167.2 (C-1), 152.4 (C-3), 129.7 (C-4), 115.9 (C-2), 35.1 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 31.3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ppm; HRMS (ESI) 219.16231 (Calc.), 219.16191 (Found) for C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>N<sub>1</sub>O<sub>1</sub>.

**Synthesis of azo compound 9**

To a solution of the aminopyridine **8** (1.00 g, 7.78 mmol) in pyridine (25 mL), 60% KOH in water (75 mL) was added and the resulting mixture was heated to 80 °C. A solution of the nitrosobenzene **6** (1.80 g, 8.19 mmol) in pyridine (50 mL) was added dropwise over 15 min. The reaction mixture was then heated and kept at 80 °C for 8 h with vigorous stirring. After cooling to room temperature, the phases were separated. The aqueous phase was washed with ethyl acetate (2 x 50 mL). The organic phases were combined, dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub> and evaporated *in vacuo*. The crude product was purified by column chromatography (1:4 ethyl acetate/cyclohexane as eluent) to obtain the azo-compound **9** as an orange solid (1.38 g, 4.18 mmol, 54%); m.p.: 93 °C; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 300 K, CDCl<sub>3</sub>, TMS): *trans* isomer:  $\delta$  = 8.77 (s, 1H, *H*-2), 8.54 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>6,5</sub> = 5.3 Hz, 1H, *H*-6), 7.84 (d, <sup>4</sup>*J*<sub>8,10</sub> = 1.8 Hz, 2H, *H*-8), 7.64 (t, <sup>4</sup>*J*<sub>10,8</sub> = 1.8 Hz, 1H, *H*-10), 7.52 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>5,6</sub> = 5.3 Hz, 1H, *H*-5), 1.41 (s, 18H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ppm; *cis* isomer:  $\delta$  = 8.24 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>6,5</sub> = 5.3 Hz, 1H, *H*-6), 7.57 (s, 1H, *H*-2), 7.36 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>5,6</sub> = 5.3 Hz, 1H, *H*-5), 7.23 (t, <sup>4</sup>*J*<sub>10,8</sub> = 1.8 Hz, 1H, *H*-10), 6.75 (d, <sup>4</sup>*J*<sub>8,10</sub> = 1.8 Hz, 2H, *H*-8), 1.17 (s, 18H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ppm; <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K, TMS): *trans* isomer:  $\delta$  = 152.7 (C-7), 152.1 (C-9), 150.7 (C-6), 144.8 (C-3), 143.3 (C-4), 139.4 (C-2), 126.7 (C-10), 125.4 (C-5), 118.0 (C-8), 35.1 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 31.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ppm; *cis* isomer:  $\delta$  = 153.2 (C-7), 151.9 (C-9), 147.8 (C-6), 148.8 (C-3), 135.8 (C-4), 139.4 (C-2), 122.7 (C-10), 124.5 (C-5), 115.0 (C-8), 34.9 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 31.1 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ppm; HRMS (ESI): 329.16587 (Calc.), 329.16492 (Found) for (C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>N<sub>3</sub>Cl); FT-IR (film):  $\tilde{\nu}$  = 2963 (s), 2903 (w), 2866 (w), 1602 (m), 1562 (s), 1460 (m), 1361 (m), 1247 (m), 1187 (m), 1162 (m), 1087 (m), 882 (m), 840 (s), 746 (s), 697 (s), 680 (s) cm<sup>-1</sup>; UV-vis (toluene):  $\lambda_{\text{max}}$  = 344 nm, log  $\epsilon$  = 4.233 L mol<sup>-1</sup> cm<sup>-1</sup>.

**Synthesis of azopyridine 2**

Metallic sodium (3.60 g) was dissolved in MeOH (100 mL) under cooling by an ice bath. The resulting solution was added slowly to a MeOH solution (20 mL) of the azo-compound **9** (1.63 g, 4.94 mmol, the azo-compound **9** was not completely soluble in MeOH). The resulting mixture was heated to 50 °C for 2 h with vigorous stirring and was then allowed to cool to room temperature. Stirring was then continued for another 8 h and the solvent was removed under reduced pressure. Crushed ice was added to the residue and was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 50 mL). The combined organic extracts were dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub> and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product thus obtained was purified by column chromatography (silica gel, 2:1 ethyl acetate/cyclohexane as eluent) to give the azopyridine **2** as a dark orange solid (1.46 g, 4.49 mmol, 91%); m.p.: 100 °C; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 300 K, CDCl<sub>3</sub>, TMS): *trans* isomer:  $\delta$  = 8.62 (s, 1H, *H*-2), 8.54 (d  $\approx$  s, 1H, *H*-6), 7.75 (d, <sup>4</sup>*J*<sub>8,10</sub> = 1.8 Hz, 2H, *H*-8), 7.58 (t, <sup>4</sup>*J*<sub>10,8</sub> = 1.8 Hz, 1H, *H*-10), 7.02 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>5,6</sub> = 5.7 Hz, 1H, *H*-5), 4.06 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1.39 (s, 18H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ppm; *cis* isomer:  $\delta$  = 8.23 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>6,5</sub> = 5.7 Hz, 1H, *H*-6), 7.78 (s, 1H, *H*-2), 7.20 (t, <sup>4</sup>*J*<sub>10,8</sub> = 1.8 Hz, 1H, *H*-10), 6.74 (s, 1H, *H*-5), 6.73 (d, <sup>4</sup>*J*<sub>8,10</sub> = 1.8 Hz, 2H, *H*-8),

3.73 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1.17 (s, 18H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ppm; <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K, TMS): *trans* isomer:  $\delta$  = 161.7 (C-4), 153.2 (C-7), 152.4 (C-6), 152.2 (C-9), 139.2 (C-2), 138.9 (C-3), 126.0 (C-10), 117.7 (C-8), 108.0 (C-5), 56.3 (OCH<sub>3</sub>), 35.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 31.6 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ppm; *cis* isomer:  $\delta$  = 154.9 (C-4), 153.9 (C-7), 151.4 (C-9), 149.6 (C-6), 140.7 (C-3), 140.5 (C-2), 121.9 (C-10), 114.4 (C-8), 106.7 (C-5), 55.4 (OCH<sub>3</sub>), 34.8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 31.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ppm; MS (MALDI-TOF):  $m/z$  = 326.06 [M-H]<sup>+</sup>; HRMS (ESI): 325.21541 (Calc.), 325.21520 (Found) for (C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O); FT-IR (film):  $\tilde{\nu}$  = 2953 (s), 2869 (w), 1602 (m), 1581 (s), 1480 (m), 1361 (m), 1272 (s), 1193 (s), 1022 (s), 883 (s), 805 (s), 700 (s) cm<sup>-1</sup>; UV-vis (toluene):  $\lambda_{\text{max}}$  = 344 nm, log  $\epsilon$  = 4.288 L mol<sup>-1</sup> cm<sup>-1</sup>.

#### Synthesis of strapped porphyrin **17**, general strategy

The ether bridge **15** was synthesized in two steps from commercially available chemicals with a yield of 24%. The *meso*-phenyl dipyrromethane **14** was synthesized with a yield of 81%. The strapped iron porphyrin **17** was prepared from **14** and **15** in two steps (see Supplementary Figures 42, 43).

#### Synthesis of *meso*-phenyl dipyrromethane **14**<sup>11</sup>

Pyrrole **13** (24.0 mL, 347 mmol) and benzaldehyde **12** (850 mg, 8.00 mmol) were dissolved under nitrogen atmosphere and stirred for 15 min. TFA (150  $\mu$ l) was added and the mixture was stirred at room temperature for 25 min. Subsequently, 200 ml of DCM were added and the mixture was washed with a 0.1 M potassium hydroxide solution (120 mL) and twice with water (120 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous magnesium sulfate and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography (dichloromethane/cyclohexane: triethylamine (1%), 1:1,  $R_f$  = 0.61). A colorless solid was obtained (1.44 g, 6.48 mmol, 81%). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.90 (br s, 2H, NH), 7.37-7.18 (m, 5H, H-7, H-8, H-9), 6.70-6.68 (m, 2H, H-4), 6.17-6.15 (m, 2H, H-3), 5.93-5.91 (m, 2H, H-2), 5.48 (s, 1H, H-5) ppm; <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, 300 K, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 142.2 (C-6), 132.4 (C-1), 128.6 (C-7), 128.5 (C-8), 126.9 (C-9), 117.2 (C-4), 108.4 (C-3), 107.2 (C-2), 44.1 (C-5) ppm.

#### Synthesis of 1,4-bis(2-bromoethoxy)-2-butyne **11**<sup>12</sup>

1,4-Bis(2-hydroxyethoxy)-2-butyne **10** (1.00 g, 5.75 mmol) was dissolved in dry dichloromethane (10 mL) under nitrogen atmosphere. Subsequently, tetrabromomethane (4.20 g, 12.7 mmol) was added, then triphenylphosphine (3.30 g, 12.7 mmol) was dissolved in dry dichloromethane (20 mL) and slowly added dropwise. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 90 min and 15 h at room temperature and afterwards poured onto mixture of dichloromethane (50 mL) and distilled water (50 mL). The combined organic layers were separated, dried over anhydrous magnesium sulfate and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography (cyclohexane/ethylacetate, 1:1,  $R_f$  = 0.60) to yield **12** as a yellow oil (1.70 g,



5.70 mmol, 99%).  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, 300 K,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 4.27 (s, 4H, *H*-2), 3.85 (t,  $^3J$  = 5.5 Hz, 4H, *H*-3), 3.49 (t,  $^3J$  = 5.5 Hz, 4H, *H*-4) ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz, 300 K,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 82.3 (C-1), 69.7 (C-3), 58.5 (C-2), 30.0 (C-4) ppm.

#### Synthesis of the bridge 15

Salicylaldehyde (223 mg, 1.92 mmol) was dissolved in acetonitrile (20 mL) under nitrogen atmosphere. Potassium carbonate (264 mg, 1.92 mmol) and 1,4-bis(2-bromoethoxy)-2-butyne **11** (375 mg, 1.25  $\mu\text{mol}$ ) were added and the reaction mixture was stirred for 16 h at 80 °C. The reaction solution was concentrated and was poured onto distilled water (150 mL). The aqueous phase was extracted three times with dichloromethane (50 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous magnesium sulfate and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography (cyclohexane/ethylacetate, 1:1,  $R_f$  = 0.49). A colorless oil was obtained (87.0 mg, 229  $\mu\text{mol}$ , 24%).  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, 300 K,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 10.53 (s, 2H, *H*-1), 7.83 (dd,  $^3J$  = 7.6 Hz,  $^4J$  = 1.8 Hz, 2H, *H*-7), 7.53 (td,  $^3J$  = 8.0 Hz,  $^4J$  = 1.8 Hz, 2H, *H*-5), 7.03 (t,  $^3J$  = 7.6 Hz, 2H, *H*-6) 6.99 (d,  $^3J$  = 8.4 Hz, 2H, *H*-4), 4.31 (s, 4H, *H*-10), 4.27 (t,  $^3J$  = 4.7 Hz, 4H, *H*-8), 3.95 (t,  $^3J$  = 4.7 Hz, 4H, *H*-9) ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz, 300 K,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 189.8 (C-1), 161.1 (C-3), 135.9 (C-5), 128.3 (C-7), 125.2 (C-2), 121.1 (C-6), 112.8 (C-4), 82.43 (C-11), 68.0 (C-8, C-9), 58.9 (C-10) ppm; HRMS (EI): 382.14275 (Calc.). 382.14164 (Found) for  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{O}_6$ ; FT-IR (film):  $\tilde{\nu}$  = 2865 (w), 1682 (s), 1597 (s), 1482 (s), 1452 (s), 1395 (m), 1350 (m), 1285 (m), 1241 (m), 1189 (s), 1161 (s), 1100 (s), 1025 (s), 925 (m), 831 (m), 755 (s), 655 (m), 606 (w), 530 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

#### Synthesis of 5,15-strapped porphyrin 16

The bridge **15** (375 mg, 983  $\mu\text{mol}$ ) and trifluoro boretherate (13.9 mg, 98.3  $\mu\text{mol}$ ) were dissolved in dichloromethane (350 mL) under nitrogen atmosphere. To this solution *meso*-phenyl dipyrromethane **14** (436 mg, 1.96 mmol), dissolved in dichloromethane (50 mL), was added under stirring over a period of 1 h. After stirring for 15 h, *p*-chloranil (504 mg, 2.05 mmol) was added and stirred for 5 h at 40 °C. Then the solvent was removed under reduced pressure and the crude product was purified by column chromatography (dichloromethane,  $R_f$  = 0.54). A purple solid was obtained (80.0 mg, 102  $\mu\text{mol}$ , 10%); m.p.: 372 °C;  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K):  $\delta$  = 8.81 (s, 8H, *H*-13, *H*-14), 8.54 (dd,  $^3J$  = 7.2 Hz,  $^4J$  = 1.6 Hz, 2H, *H*-9), 8.36 (s, br, 2H, *H*-o-Ph), 8.03 (s, br, 2H, *H*-o-Ph'), 7.82-7.68 (m, 8H, *H*-7, *H*-*m*-Ph, *H*-*m*-Ph', *H*-*p*-Ph), 7.50 (t,  $^3J$  = 7.5 Hz, 2H, *H*-8), 7.07 (d,  $^3J$  = 8.2 Hz, 2H, *H*-6), 3.72-3.69 (m, 4H, *H*-4), 2.53-2.48 (m, 4H, *H*-3), 1.06 (s, 4H, *H*-2), -2.59 (s, br, 2H, *NH*) ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz, 300 K,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 159.3 (C-5), 142.1 (C-17), 134.6 (C-o-Ph'), 134.4 (C-o-Ph), 133.4 (C-9), 131.8 (C-10), 130.6 (C-13, C-14), 130.0 (C-7), 127.6 (C-*p*-Ph), 126.7 (C-*m*-Ph, C-*m*-Ph'), 120.1 (C-8), 119.9 (C-15), 119.7 (C-16), 116.4 (C-12), 115.5 (C-11), 112.0 (C-6), 78.7 (C-1), 69.8 (C-4), 66.9 (C-3),

56.5 (C-9) ppm; MS (MALDI, TOF):  $m/z = 785$   $[M]^+$ ; HRMS (EI): 784.30495 (Calc.), 784.30323 (Found) for  $C_{52}H_{40}N_4O_4$ ; FT-IR (film):  $\tilde{\nu} = 2924$  (w), 1596 (w), 1471 (m), 1441 (m), 1348 (m), 1284 (m), 1247 (m), 1184 (m), 1112 (m), 965 (s), 796 (s), 728 (s), 698 (s), 658 (m), 579 (m), 519 (m), 408 (s)  $cm^{-1}$ .

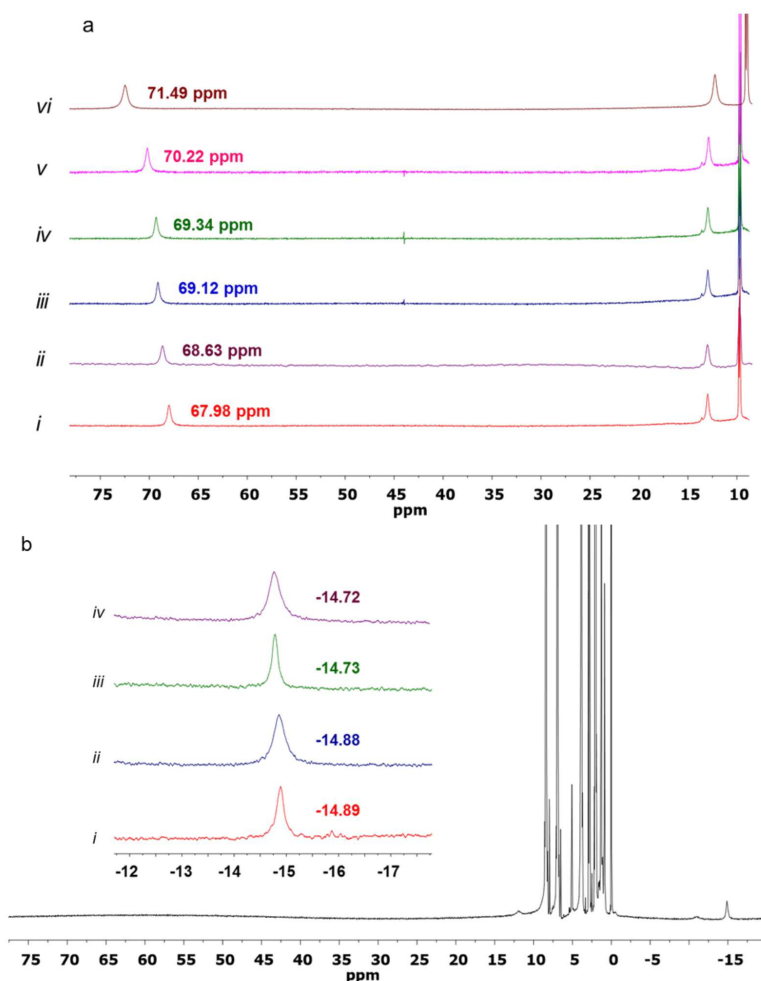
#### Synthesis of 5,15-strapped iron(III)porphyrin chloride **17**

The 5,15-strapped porphyrin **16** (27.0 mg, 37.2  $\mu$ mol) and iron(II)chloride tetrahydrate (180 mg, 669  $\mu$ mol) were dissolved in degassed acetonitrile (30 mL) under nitrogen atmosphere and refluxed for 4 h. Then the solvent was removed under reduced pressure and the crude product was dissolved in dichloromethane (40 mL), washed twice with brine (50 mL) and water (100 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous magnesium sulfate and the solvent was removed under reduced pressure. A brown solid was obtained (30.0 mg, 34.3  $\mu$ mol, 92%); m.p.: 131  $^{\circ}C$ ;  $^1H$  NMR (500 MHz,  $CD_2Cl_2$ , 300 K):  $\delta = 81.62$  (s, br, 4H, *H*-pyrrole), 78.00 (s, br, 4H, *H*-pyrrole) ppm; MS (MALDI, TOF):  $m/z = 839$   $[M-Cl]^+$ , 874  $[M]^+$ ; HRMS (EI): 838.22299 (Calc.), 838.22174 (Found) for  $C_{52}H_{38}FeN_4O_4$ ; FT-IR (film):  $\tilde{\nu} = 2921$  (w), 1597 (m), 1442 (m), 1336 (m), 1243 (m), 1000 (m), 801 (m), 719 (m), 659 (m), 541 (m), 463 (s), 436 (w), 418 (w), 408 (s)  $cm^{-1}$ . Due to the highly diluted NMR samples, the large number of quaternary C-atoms and the paramagnetism,  $^{13}C$  NMR spectroscopy of **17** did not provide sufficient signal intensities. Therefore, the  $^{13}C$  NMR spectrum was not analyzable.

#### Synthesis of 5,15-strapped iron(III)porphyrin, 1-methyl imidazole complex **18**

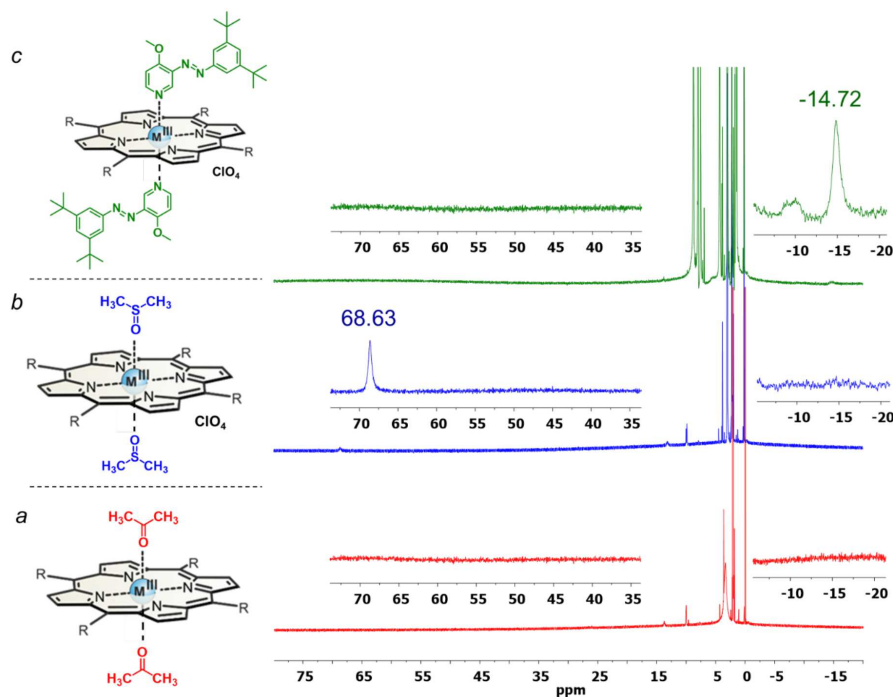
The 5,15-strapped iron(III)porphyrin chloride **17** (1.42 mg, 1.63  $\mu$ mol) was dissolved in 400  $\mu$ L dichloromethane- $d_2$ . To this solution 1-methylimidazole (5.48 mg, 66.8  $\mu$ mol) dissolved in 80  $\mu$ L of dichloromethane- $d_2$ , was added.  $^1H$  NMR (500 MHz,  $CD_2Cl_2$ , 300 K):  $\delta = -7.92$  (s, 2H, *H*-pyrrole), -10.05 (s, 2H, *H*-pyrrole), -22.15 (s, 2H, *H*-pyrrole), -23.28 (s, 2H, *H*-pyrrole) ppm; HRMS (ESI): 920.27680 (Calc.), 920.27580 (Found) for  $C_{56}H_{44}N_6O_4Fe$ . Due to the highly diluted NMR samples, the large number of quaternary C-atoms and the paramagnetism,  $^{13}C$  NMR spectroscopy of **18** did not provide sufficient signal intensities. Therefore, the  $^{13}C$  NMR spectrum was not analyzable.

## 2. Supplementary Figures



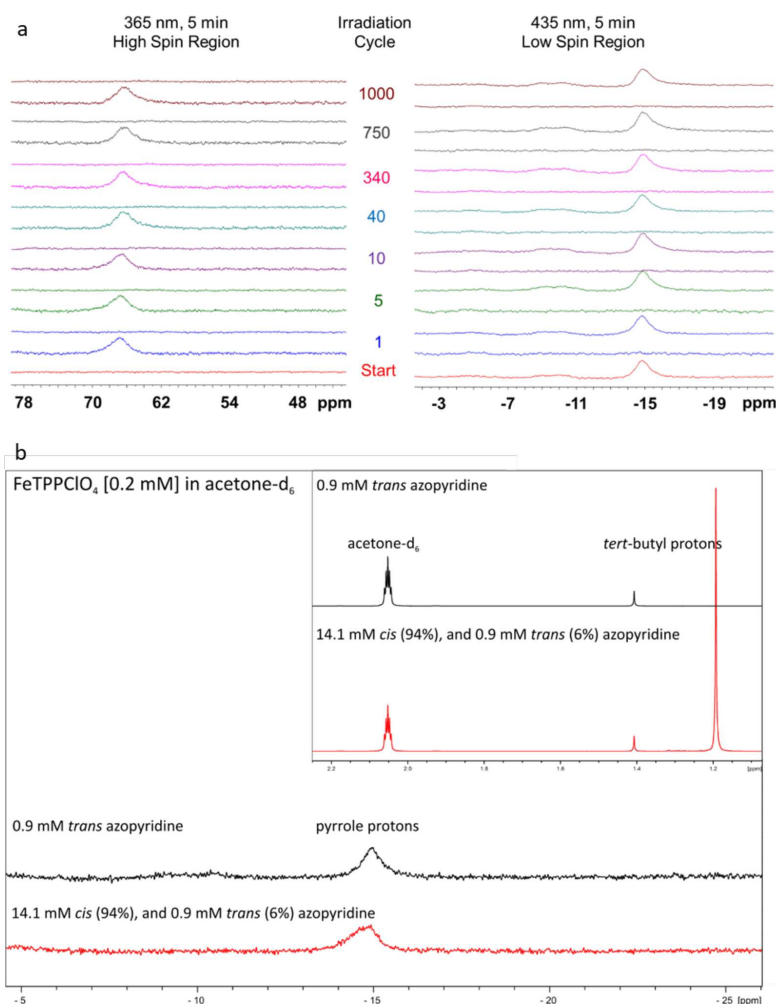
**Supplementary Figure 1** | Representative  $^1\text{H}$  NMR spectra of the complexes obtained in this study. (a) The high-spin spectra obtained for the complexes formed by successive addition of  $\text{DMSO-d}_6$  to a 0.2 mM solution of  $\text{FeTPPClO}_4$  (**1**) in acetone- $\text{d}_6$  (600  $\mu\text{L}$  total volume) at acetone/DMSO ratios of (i) 599:1, (ii) 598:2, (iii) 595:5, (iv) 590:10, (v) 500:100 and (vi) 0:600 (pure  $\text{DMSO-d}_6$ ). (b) Typical low-spin signal obtained (i) after the addition of excess 4-methoxypyridine to a 0.2 mM solution of  $\text{FeTPPClO}_4$  in acetone- $\text{d}_6$  (-14.89 ppm), (ii) after the addition of 70 eq. 4-methoxypyridine to a 0.2 mM solution of  $\text{FeTPPClO}_4$  in acetone- $\text{d}_6$  containing 235 eq.  $\text{DMSO-d}_6$  (-14.88 ppm), (iii) After the addition of excess *trans* azopyridine to a 0.2 mM solution of  $\text{FeTPPClO}_4$  in acetone- $\text{d}_6$  (-14.73 ppm),

(ii) after the addition of 70 eq. *trans* azopyridine to a 0.2 mM solution of FeTPPClO<sub>4</sub> in acetone-d<sub>6</sub> containing 235 eq. DMSO-d<sub>6</sub> (-14.72 ppm).

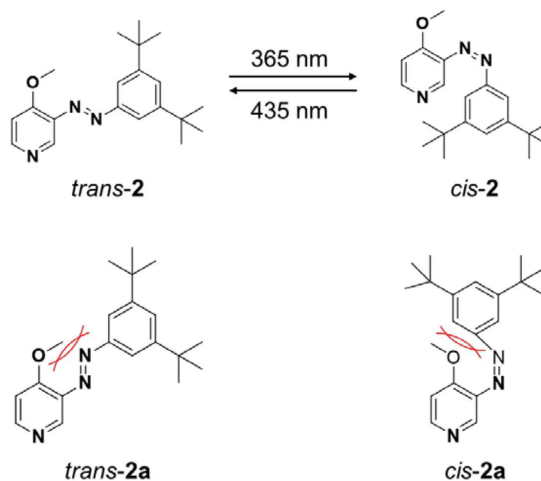


**Supplementary Figure 2 |** <sup>1</sup>H NMR spectra showing the spin state changes involving the (a) admixed spin complex FeTPP(acetone)<sub>2</sub><sup>+</sup>, (b) high-spin complex FeTPP(DMSO)<sub>2</sub><sup>+</sup> and (c) low-spin complex FeTPP(azopyridine)<sub>2</sub><sup>+</sup>. NMR spectra of (a) 0.2 mM solution of the FeTPPClO<sub>4</sub> in acetone-d<sub>6</sub>, (b) after the addition of DMSO-d<sub>6</sub> (2.0 μL, ~235 eq.) to a 0.2 mM solution of FeTPPClO<sub>4</sub> in acetone-d<sub>6</sub>, and (c) after adding a 120 mM acetone-d<sub>6</sub> solution of *trans* azopyridine (70 eq., 75 μL, final concentration of 15 mM) to an acetone-d<sub>6</sub> solution (523 μL, effective concentration of 0.2 mM) of FeTPPClO<sub>4</sub> containing DMSO-d<sub>6</sub> (2.0 μL, ~235 eq.). The insets show the respective high-spin and low-spin regions. Similar spectra were obtained on using 4-methoxypyridine as the axial ligand at the same concentration. The spectrum of the low-spin complex obtained by adding 4-methoxypyridine or the azopyridine, *trans* azopyridine to the porphyrin solution in the absence of DMSO-d<sub>6</sub> also showed similar low-spin signals (-14.7 to -14.9 ppm).

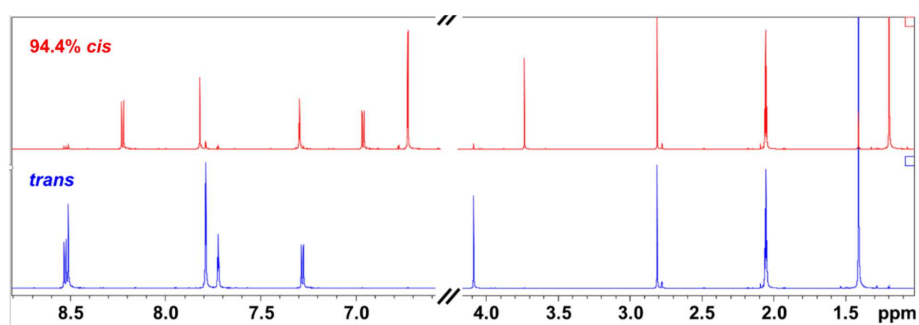
19



**Supplementary Figure 3 | (a)** Reversible magnetic switching of  $\text{FeTPP}(\text{azopyridine})_2^+$ . The regions of  $^1\text{H}$  NMR spectra proving the light-induced switching of the magnetic states of  $\text{FeTPP}(\text{azopyridine})_2^+$  upon irradiation with lights of wavelength 365 nm and 435 nm are shown. The high-spin and low-spin states are evidenced by broad signals of the pyrrole protons at 66.8 and -14.72 ppm respectively. **(b)** Spectra of  $\text{FeTPP}^+$  (0.2 mM) in  $\text{acetone-d}_6$  (without  $\text{DMSO-d}_6$ ). Black spectrum: upon addition of 0.9 mM *trans* azopyridine; red spectrum upon addition of 14.1 mM *cis* azopyridine, and 0.9 mM *trans* azopyridine (photostationary equilibrium after irradiation with 365 nm). The presence of *cis* azopyridine does not change the spectrum. Obviously *cis* azopyridine cannot compete even with the very weak ligand  $\text{acetone-d}_6$  and surely is not able to replace  $\text{DMSO-d}_6$  which is four orders of magnitude stronger than acetone as an axial ligand.

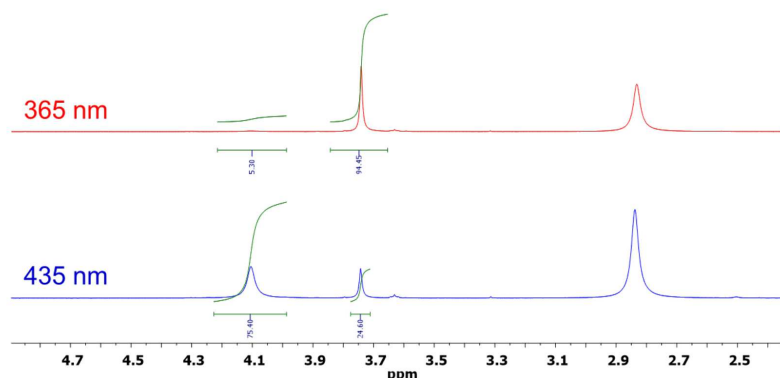


**Supplementary Figure 4** | Light-induced *cis-trans* isomerization of azopyridine (**2**) and the *trans* and *cis* conformers that do not form due to steric effects.

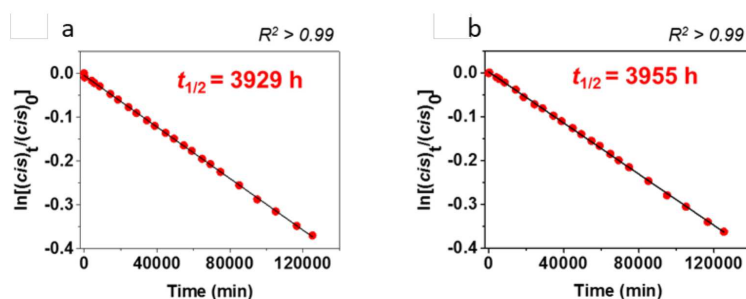


**Supplementary Figure 5** | <sup>1</sup>H NMR spectra of *trans* azopyridine (bottom, blue) and the photostationary equilibrium mixture of (94.4% *cis*, 5.6% *trans*) obtained after irradiating a 15 mM solution of *trans* azopyridine at 365 nm for 7 min (top, red).

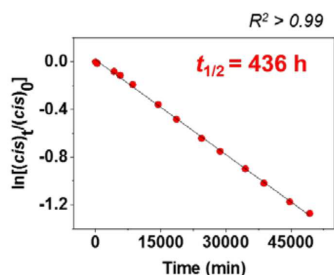
21



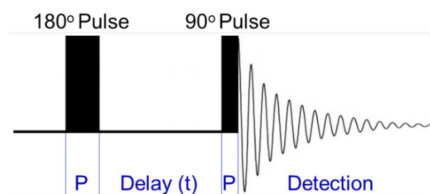
**Supplementary Figure 6** |  $^1\text{H}$  NMR spectra of the Fe(III) porphyrin solution in acetone- $\text{d}_6$  (598  $\mu\text{L}$ ) containing DMSO- $\text{d}_6$  (2  $\mu\text{L}$ ) and the azopyridine (15 mM) irradiated at 365 nm (red, top) and 435 nm (blue, bottom). The spectra in the region  $\delta = 2.4 - 4.9$  ppm is shown. The ratio of *cis*/*trans* compound in solution is obtained by integrating the signals corresponding to  $-\text{OMe}$  protons.



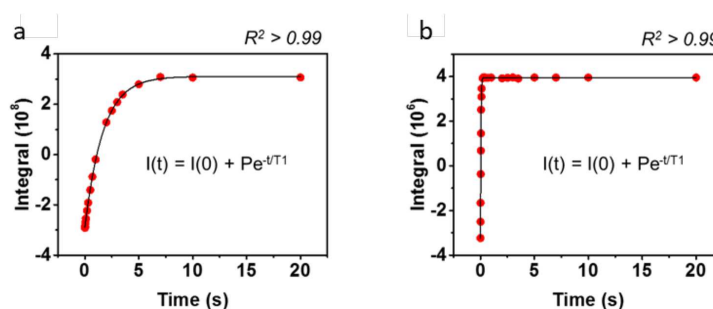
**Supplementary Figure 7** | Half-life ( $t_{1/2}$ ) of *cis*-2 obtained by  $^1\text{H}$  NMR measurements.  $t_{1/2}$  of 15 mM *cis*-2 in (a) acetone ( $\sim 164$  days) and (b) acetone/DMSO ( $\sim 164$  days).



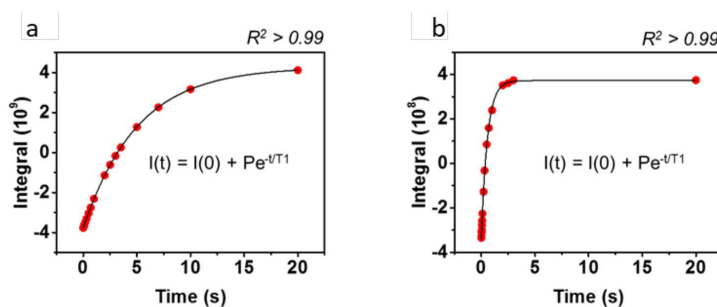
**Supplementary Figure 8** | Half-life ( $t_{1/2}$ ) of *cis*-2 in presence of 0.2 mM FeTPPClO<sub>4</sub> (**1**) obtained by  $^1\text{H}$  NMR measurements in acetone/DMSO ( $\sim 18$  days).



**Supplementary Figure 9|** Inversion recovery pulse sequence for the determination of longitudinal (or spin-lattice) relaxation time ( $T_1$ ) of acetone and water.



**Supplementary Figure 10|** The exponential fit obtained by applying the inversion recovery pulse sequence for the determination of longitudinal (or spin-lattice) relaxation time ( $T_1$ ) of (a) acetone and (b) water for a 2.0 mM solution of the high-spin porphyrin  $\text{FeTPP}(\text{DMSO})_2^+$ . The relaxation rates ( $T_1$ ) of 1% acetone and residual water in acetone- $\text{d}_6$ /DMSO- $\text{d}_6$  were measured. Similar fits were obtained for other concentrations of the porphyrin. See Supplementary Table 2 for the calculated values of  $T_1$ .

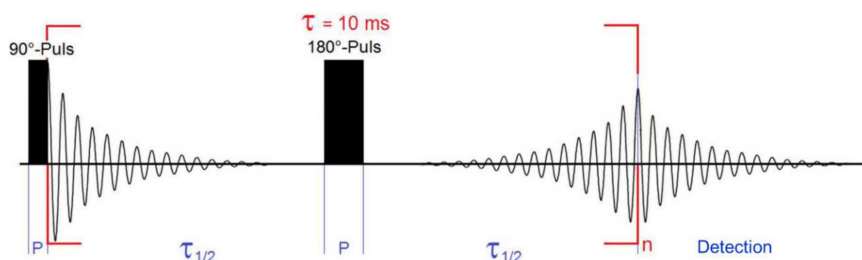


**Supplementary Figure 11|** The exponential fit obtained by applying the inversion recovery pulse sequence for the determination of longitudinal (or spin-lattice) relaxation time ( $T_1$ ) of (a) acetone and (b) water for a 2.0 mM solution of the low-spin porphyrin  $\text{FeTPP}(\text{azopy})_2^+$ . The relaxation rates ( $T_1$ ) of 1% acetone and residual water in acetone- $\text{d}_6$ /DMSO- $\text{d}_6$  were measured. Similar fits were

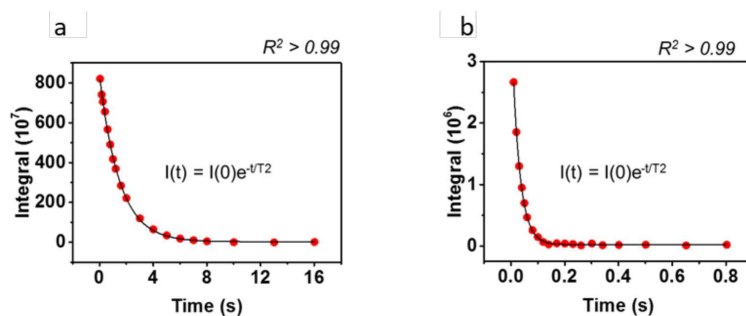


23

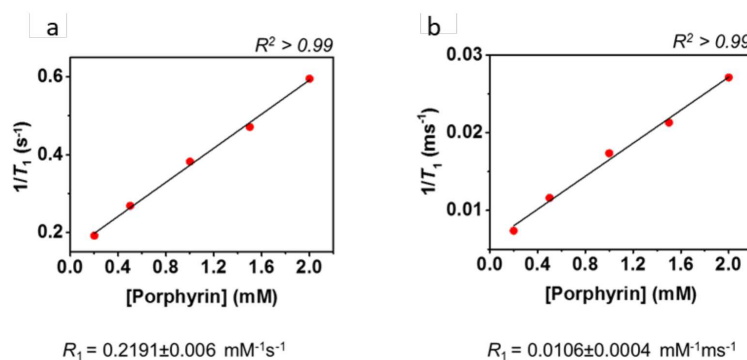
obtained for other concentrations of the porphyrin. See Supplementary Table 3 for the calculated values of  $T_1$ .



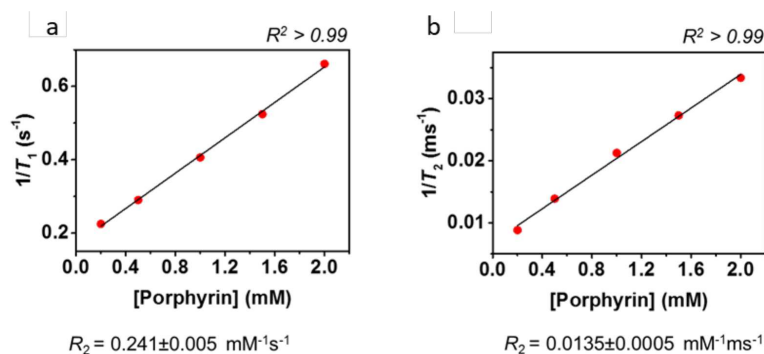
**Supplementary Figure 12** Spin echo pulse sequence for the determination of transverse (or spin-spin) relaxation time ( $T_2$ ) of acetone and water.



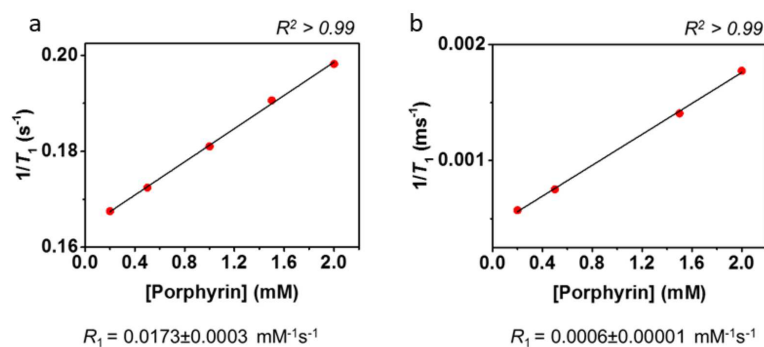
**Supplementary Figure 13** The exponential fit obtained by applying the spin echo pulse sequence for the determination of transverse (or spin-spin) relaxation time ( $T_2$ ) of (a) acetone and (b) water for a 2.0 mM solution of the high-spin porphyrin  $\text{FeTPP}(\text{DMSO})_2^+$ . The relaxation rates ( $T_2$ ) of 1% acetone and residual water in acetone- $d_6$ /DMSO- $d_6$  were measured. Similar fits were obtained for other concentrations of the porphyrin. See Supplementary Table 2 for the calculated values of  $T_2$ .



**Supplementary Figure 14** | Relaxivity plots ( $R_1$ ) of (a) acetone and (b) water for the high-spin complex  $\text{FeTPP}(\text{DMSO})_2^+$ . The relaxation rates ( $T_1$ ) of 1% acetone and residual water in acetone- $\text{d}_6/\text{DMSO-}d_6$  were measured.

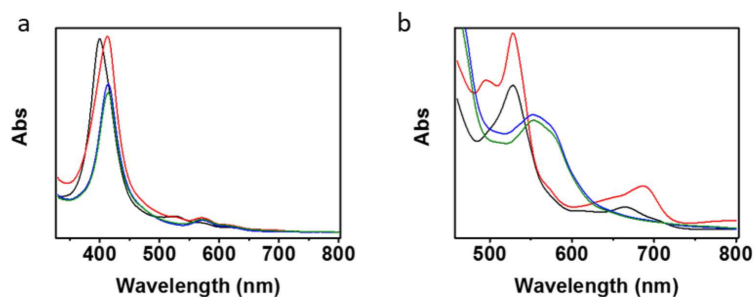


**Supplementary Figure 15** | Relaxivity plots ( $R_2$ ) of (a) acetone and (b) water for the high-spin complex  $\text{FeTPP}(\text{DMSO})_2^+$ . The relaxation rates ( $T_2$ ) of 1% acetone and residual water in acetone- $\text{d}_6/\text{DMSO-}d_6$  were measured.

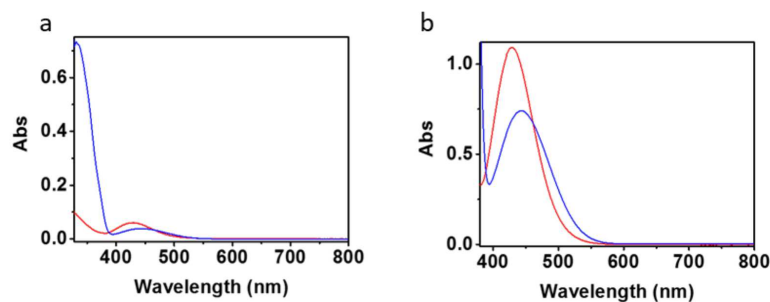


**Supplementary Figure 16** | Relaxivity plots ( $R_1$ ) of (a) acetone and (b) water for the low-spin complex  $\text{FeTPP}(\text{azopy})_2^+$ . The relaxation rates ( $T_1$ ) of 1% acetone and residual water in acetone- $\text{d}_6/\text{DMSO-}d_6$  were measured.

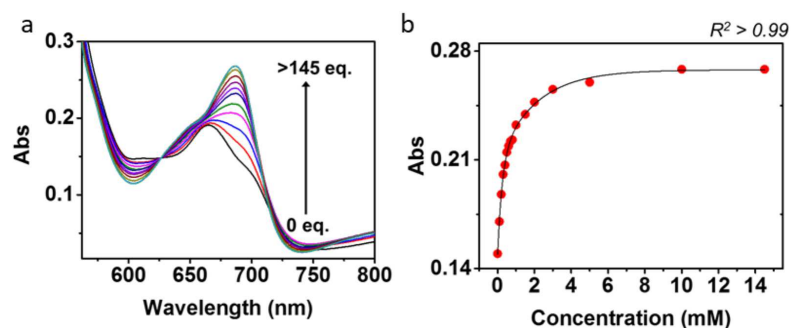
25



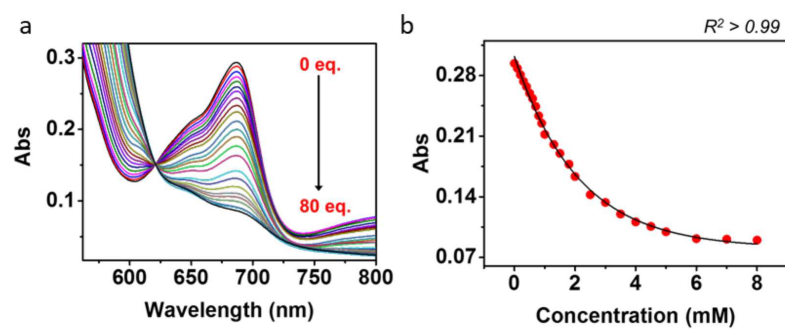
**Supplementary Figure 17** | UV-Vis spectra of the intermediate, high and low-spin porphyrins at concentrations of (a) 10  $\mu\text{M}$  and (b) 100  $\mu\text{M}$ . Color Legends: black: admixed spin complex  $\text{FeTPPClO}_4$  (**1**) in acetone, red: high-spin complex  $\text{FeTPP}(\text{DMSO})_2^+$  obtained by adding  $\sim 259$  eq.  $\text{DMSO-d}_6$  to the complex  $\text{FeTPPClO}_4$  in acetone ( $\text{FeTPP}(\text{acetone})_2^+$ ), blue: low-spin complex obtained by adding  $\sim 70$  eq. 4-methoxyipyridine to the complex  $\text{FeTPP}(\text{DMSO})_2^+$  in acetone containing  $\sim 259$  eq.  $\text{DMSO-d}_6$ , green: pure low-spin complex obtained by adding  $\sim 70$  eq. 4-methoxyipyridine to  $\text{FeTPP}(\text{acetone})_2^+$  (without any  $\text{DMSO-d}_6$ ). The spectra were recorded 3 minutes after placing the quartz cells in the measurement chamber for temperature equilibration. The changes observed for the spectra (blue and green) obtained by adding 4-methoxyipyridine (4-OMePy) to  $\text{FeTPP}(\text{acetone})_2^+$  in the presence and absence of DMSO are nearly identical, suggesting the existence of similar species  $\text{FeTPP}(4\text{-OMePy})_2\text{ClO}_4$  in solution. Addition of excess  $\text{DMSO-d}_6$  to the solution of the low-spin complex did not result in a reversible process suggesting that under these particular experimental conditions, DMSO cannot replace the coordinated 4-methoxyipyridine.



**Supplementary Figure 18** | UV-Vis spectra of (a) 50  $\mu\text{M}$  and (b) 1 mM solution of azopyridine (acetone/DMSO) at the photostationary equilibrium obtained after irradiation using lights of wavelength 365 nm for 2 min (red) and 435 nm for 3 min (blue).

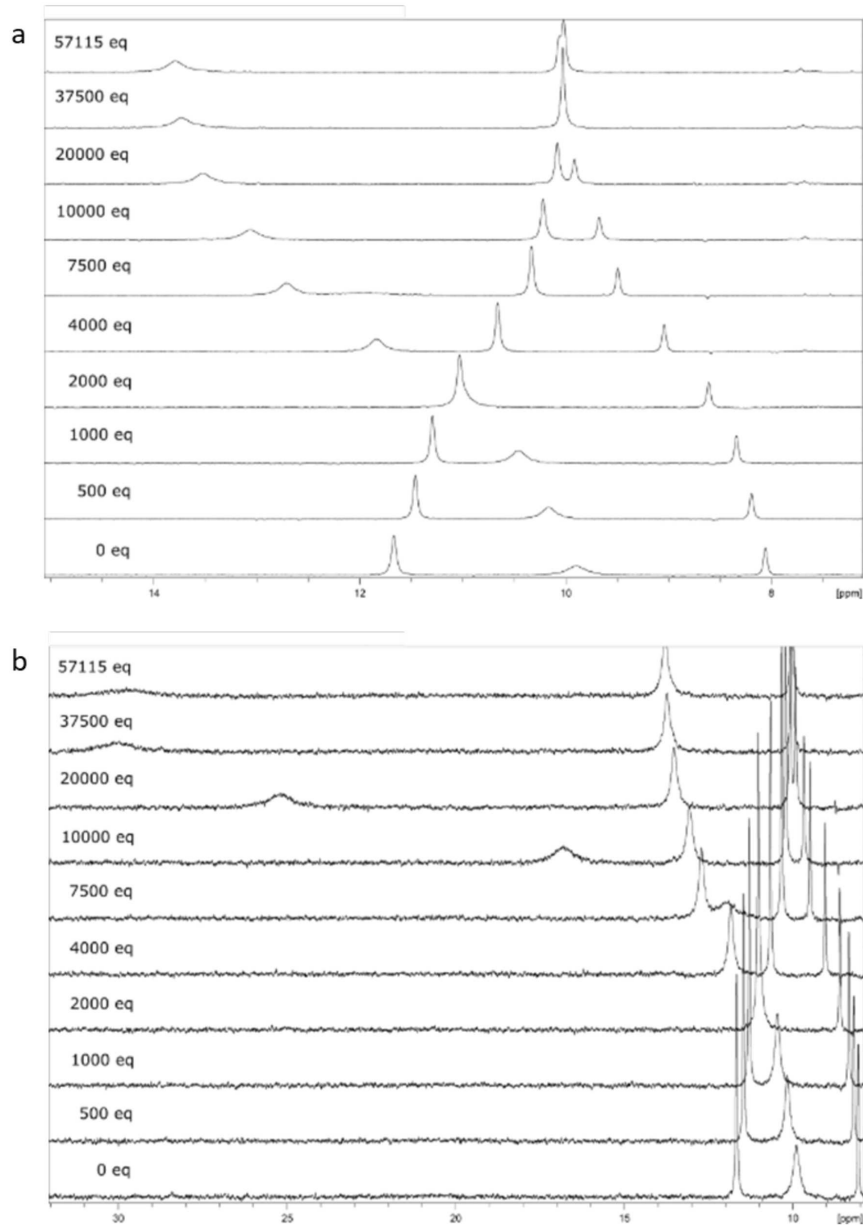


**Supplementary Figure 19** | (a) Change in the optical characteristics of the porphyrin upon addition of increasing amounts of DMSO-d<sub>6</sub> to a 0.1 mM FeTPPClO<sub>4</sub> solution in acetone.

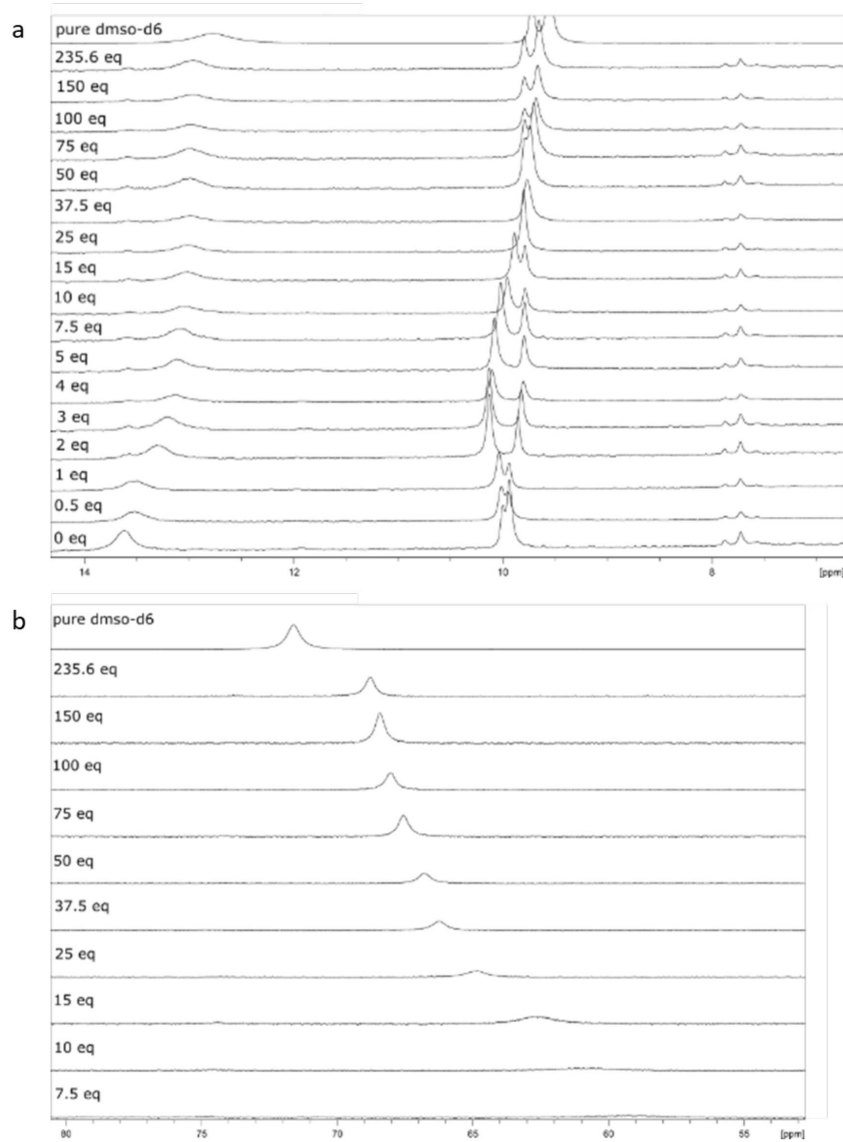


**Supplementary Figure 20** | (a) Change in the optical characteristics of the porphyrin upon addition of increasing amounts of *trans* azopyridine to a 0.1 mM FeTPPClO<sub>4</sub> solution in acetone/DMSO-d<sub>6</sub> (2.0 mL, 25.87 mM DMSO-d<sub>6</sub>).

27

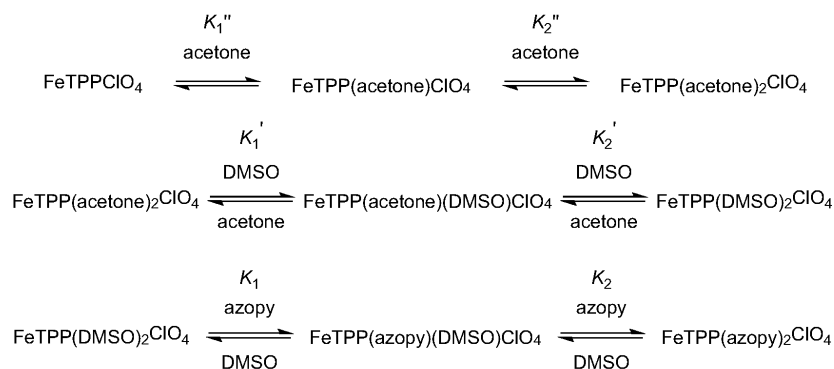


**Supplementary Figure 21** | (a) Change in the phenyl shifts of the porphyrin upon addition of increasing amounts of acetone- $d_6$  to a 0.2 mM FeTPPClO $_4$  solution in CD $_2$ Cl $_2$ . (b) The corresponding change in the pyrrole shifts.

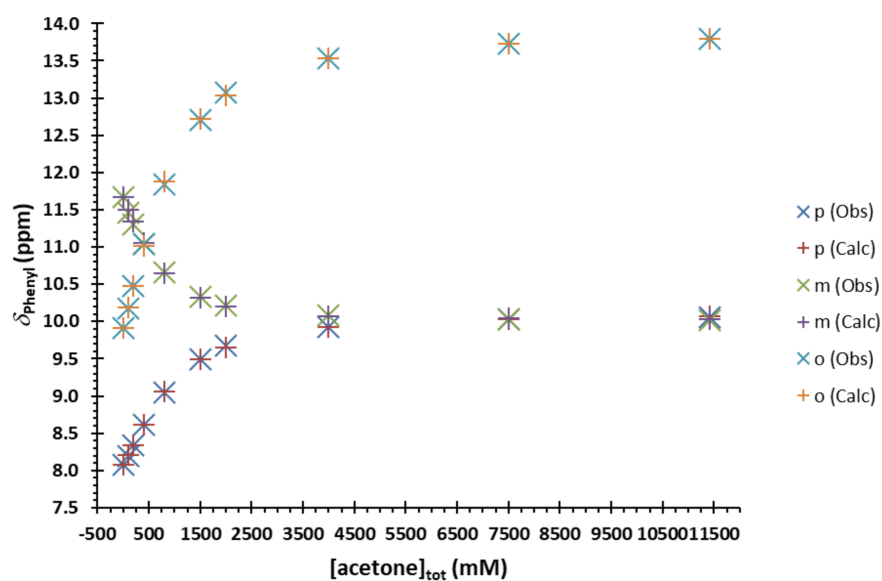


**Supplementary Figure 22** | (a) Change in the phenyl shifts of the porphyrin upon addition of increasing amounts of DMSO-d<sub>6</sub> to a 0.2 mM FeTPPClO<sub>4</sub> solution in acetone-d<sub>6</sub>. (b) The corresponding change in the pyrrole shifts.

29

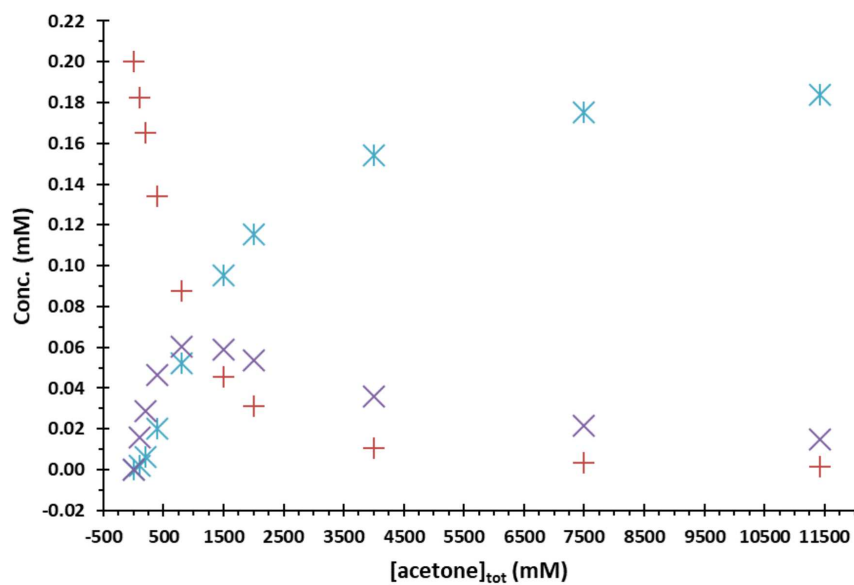


**Supplementary Figure 23** | Proposed scheme for the formation of the high-spin and low-spin complexes.

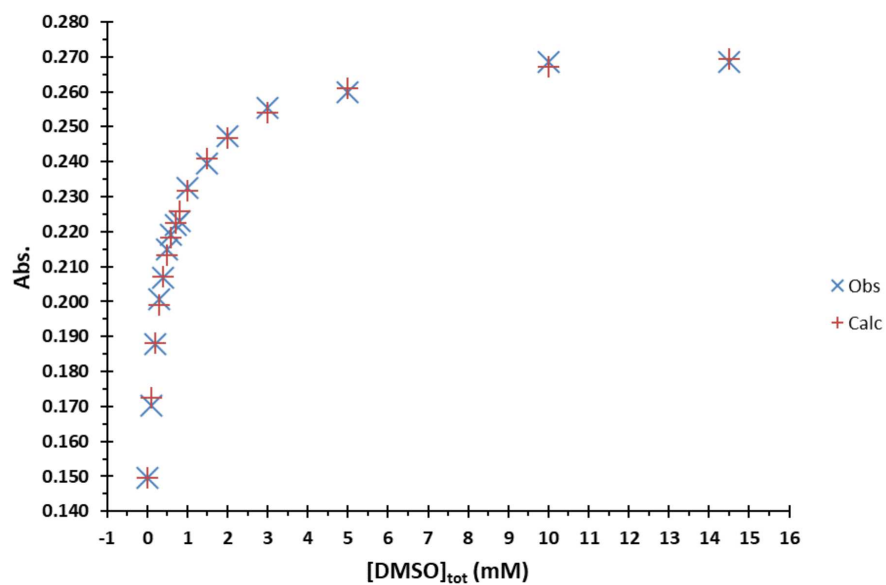


**Supplementary Figure 24** | Observed and calculated phenyl shifts upon titration of 0.2 mM FeTPPClO<sub>4</sub> in CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> with acetone-d<sub>6</sub>.

30



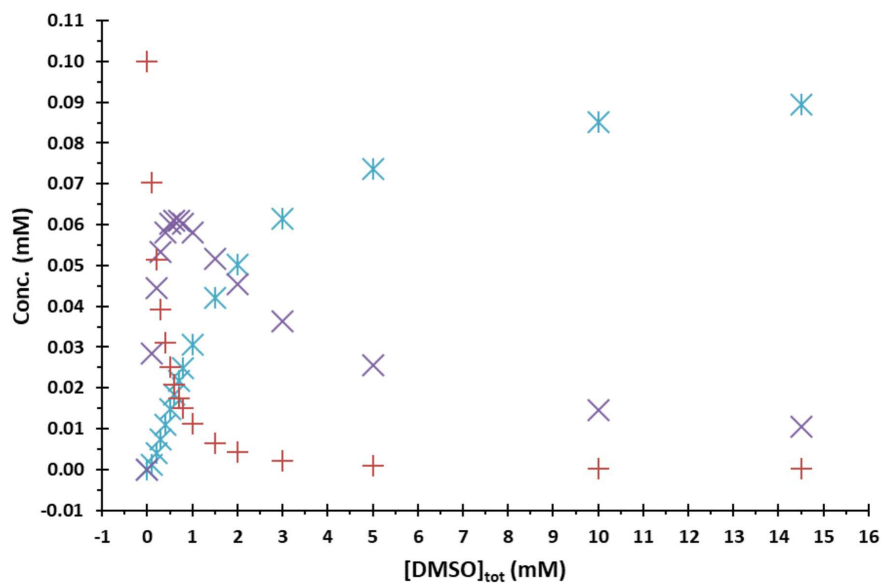
**Supplementary Figure 25** | Speciation plot for the titration of 0.2 mM FeTPPClO<sub>4</sub> in CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> with acetone-d<sub>6</sub>. Red: FeTPPClO<sub>4</sub>, purple: FeTPP(acetone)ClO<sub>4</sub>, blue: FeTPP(acetone)<sub>2</sub>ClO<sub>4</sub>.



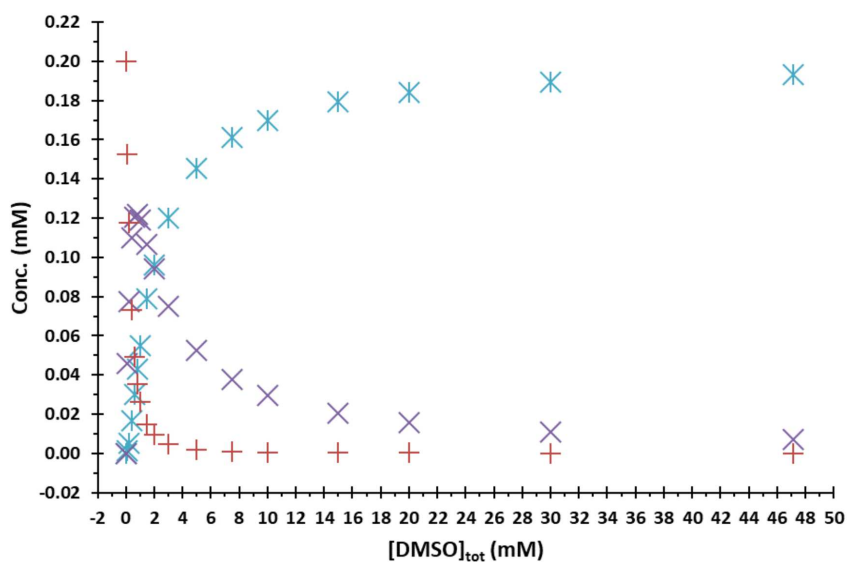
**Supplementary Figure 26** | Observed and calculated absorption of the solution of 0.1 mM FeTPPClO<sub>4</sub> in acetone upon titration with DMSO-d<sub>6</sub>.



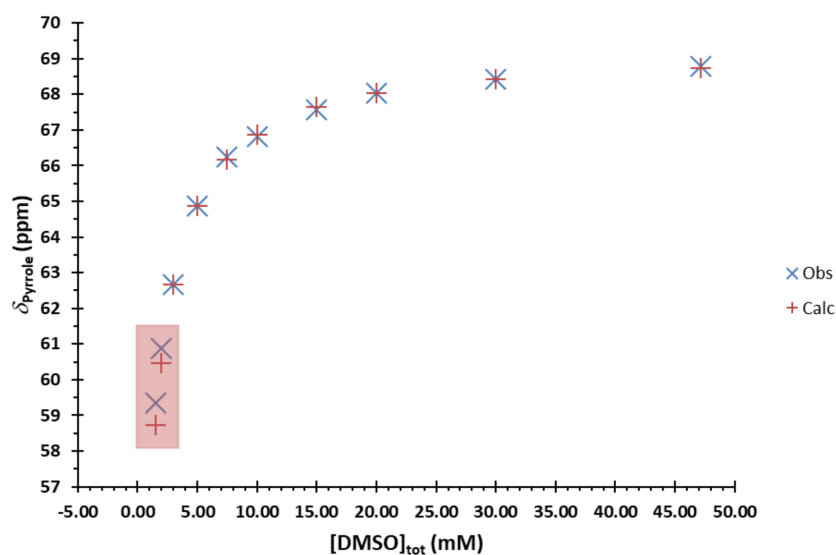
31



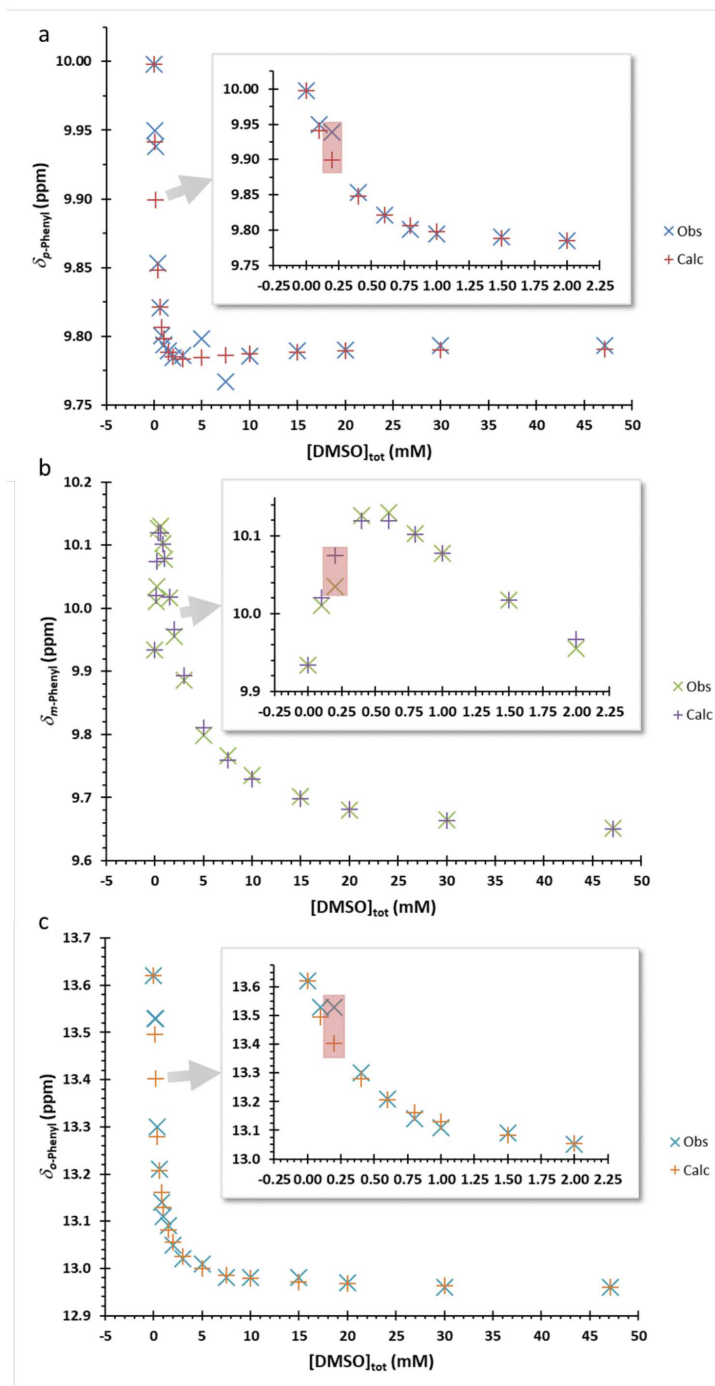
**Supplementary Figure 27** | Composition of the solution of 0.1 mM FeTPPClO<sub>4</sub> in acetone upon titration with DMSO-d<sub>6</sub>. Red: FeTPP(acetone)<sub>2</sub><sup>+</sup>, purple: FeTPP(acetone)(DMSO)<sup>+</sup>, blue: FeTPP(DMSO)<sub>2</sub><sup>+</sup>.



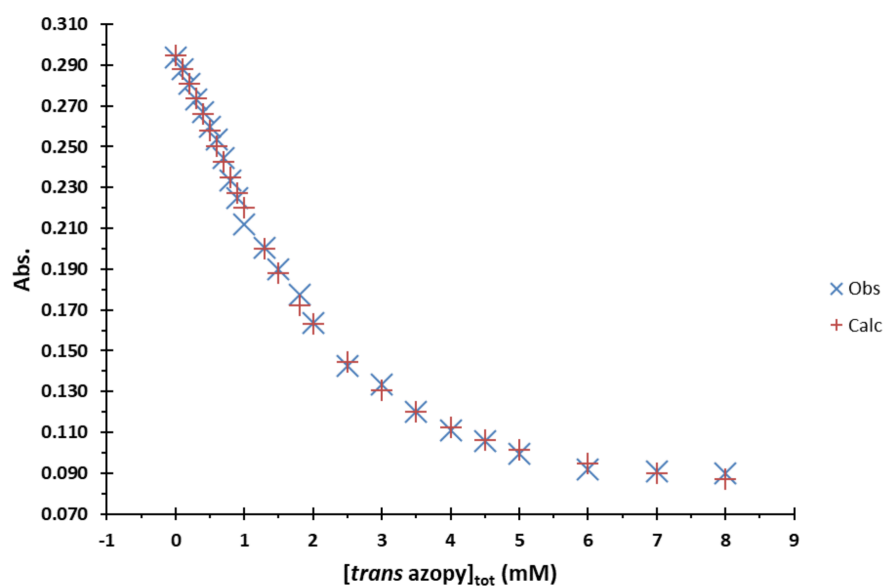
**Supplementary Figure 28** | Speciation plot for the titration of 0.2 mM FeTPPClO<sub>4</sub> in acetone-d<sub>6</sub> with increasing amounts of DMSO-d<sub>6</sub>, utilising the binding constants derived from the UV-Vis/far-Vis titration experiments. Red: FeTPP(acetone)<sub>2</sub><sup>+</sup>, purple: FeTPP(acetone)(DMSO)<sup>+</sup>, blue: FeTPP(DMSO)<sub>2</sub><sup>+</sup>.



**Supplementary Figure 29** | Observed and calculated pyrrole shifts for the titration of 0.2 mM FeTPPClO<sub>4</sub> in acetone-d<sub>6</sub> with increasing amounts of DMSO-d<sub>6</sub>, utilising the binding constants derived from the UV-Vis/far-Vis titration experiments and 40.16 ppm for the pyrrole shift in pure acetone-d<sub>6</sub> (See Supplementary Table 4). Red shading: observed values could not be unambiguously determined, because of severe line broadening.

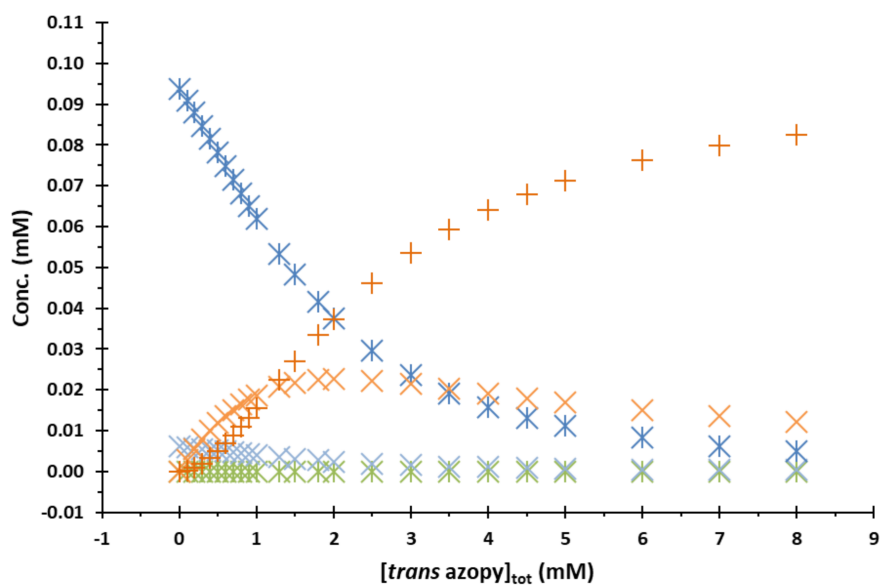


**Supplementary Figure 30** | Observed and calculated phenyl shifts upon addition of increasing amounts of DMSO- $d_6$  to a solution of 0.2 mM FeTPPClO<sub>4</sub> in acetone- $d_6$ , a) *para*, b) *meta*, (the two outliers are due to signal overlap) c) *ortho*. The inlays show the respective first nine titration points. Red rectangles show an obviously erroneous data point which was not considered for the calculation of the shifts. The binding constants derived from the UV-Vis/far-Vis experiments were used for the calculation.

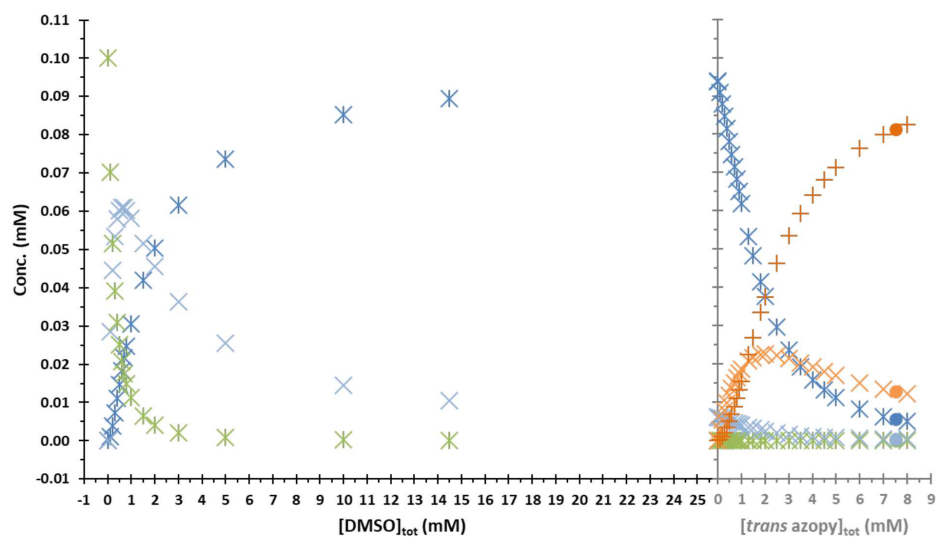


**Supplementary Figure 31** | Change in the absorption at 686 nm upon titration of a solution containing 0.1 mM FeTPPClO<sub>4</sub> and 25.87 mM DMSO- $d_6$  in acetone with *trans* azopyridine, including the binding constants of DMSO- $d_6$ .

35

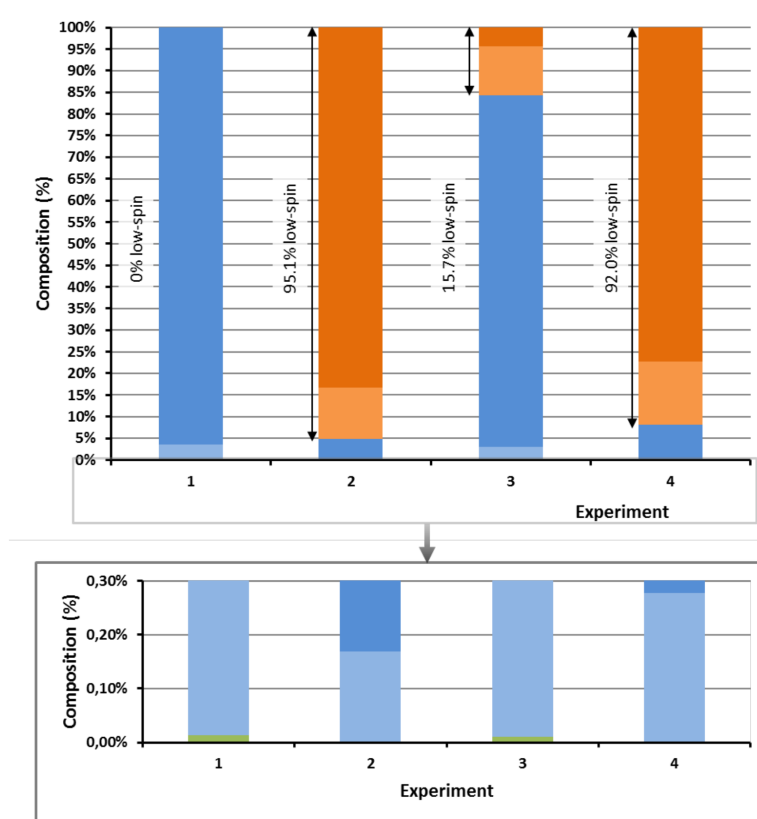


**Supplementary Figure 32** | Speciation plot for the titration of FeTPPClO<sub>4</sub> (0.1 M) in acetone containing DMSO-d<sub>6</sub> (25.87 mM) with *trans* azopyridine, using a model with the apparent binding constants of DMSO-d<sub>6</sub> and *trans* azopyridine (see Supplementary Table 11). Green: FeTPP(acetone)<sub>2</sub><sup>+</sup>, light blue: FeTPP(acetone)(DMSO)<sup>+</sup>, blue: FeTPP(DMSO)<sub>2</sub><sup>+</sup>, light orange: FeTPP(DMSO)(azopy)<sup>+</sup>, orange: FeTPP(azopy)<sub>2</sub><sup>+</sup>.

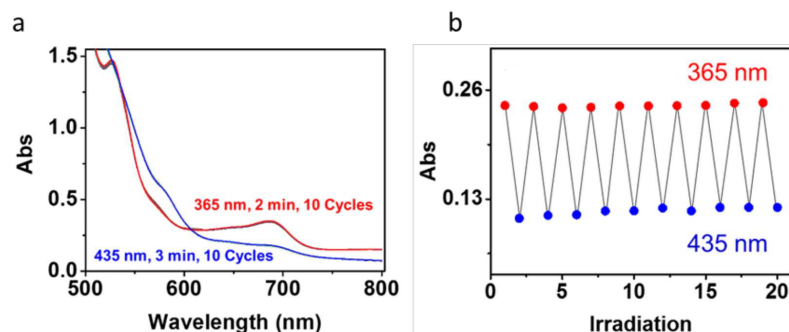


**Supplementary Figure 33** | Using the binding constants of DMSO- $d_6$  for the calculation of the binding constants of *trans* azopyridine, the concentrations of all relevant species in the titration experiments could be calculated. Left: Titration of 0.1 mM solution of FeTPPClO<sub>4</sub> in acetone with DMSO- $d_6$ . Right: Titration of 0.1 mM solution of FeTPPClO<sub>4</sub> and 25.87 mM DMSO- $d_6$  in acetone with *trans* azopyridine. Dots: Composition of the solution containing 75 equivalents of *trans* azopyridine, used for the UV-Vis/far-Vis switching experiments (see 2.4). Green: FeTPP(acetone)<sub>2</sub><sup>+</sup>, light blue: FeTPP(acetone)(DMSO)<sup>+</sup>, blue: FeTPP(DMSO)<sub>2</sub><sup>+</sup>, light orange: FeTPP(DMSO)(azopy)<sup>+</sup>, orange: FeTPP(azopy)<sub>2</sub><sup>+</sup>.

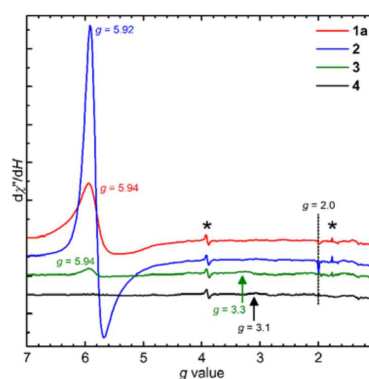
37



**Supplementary Figure 34** | Composition of the solutions of the NMR switching experiments as derived from Supplementary Table 12. Color code: blue:  $\text{FeTPP}(\text{DMSO})_2^+$ , light blue:  $\text{FeTPP}(\text{acetone})(\text{DMSO})^+$ , orange:  $\text{FeTPP}(\text{azopy})_2^+$ , light orange:  $\text{FeTPP}(\text{DMSO})(\text{azopy})^+$ . From the percentage of low-spin compounds after irradiation with 365 nm (Experiment 3, 15.7% low-spin) and 435 nm (Experiment 4, 92.0% low-spin) a switching efficiency of 76.3% results.



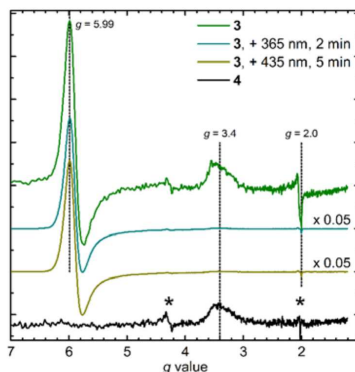
**Supplementary Figure 35** | Left: Visible spectra showing reversible change in absorption (up to 10 continuous irradiation cycles). To a 0.1 mM solution of  $\text{FeTPPClO}_4$  in acetone, containing  $\text{DMSO-d}_6$  (25.87 mM) *trans* azopyridine (75 eq., 7.5 mM) was added. Each switching cycle consisted of alternate irradiations using lights of wavelengths 365nm and 435 nm, respectively. Right: reversible changes in absorption at 686 nm as a function of the number of irradiation cycles.



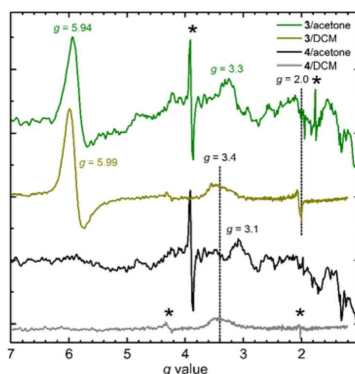
**Supplementary Figure 36** | X-band CW EPR spectra of 0.2 mM  $\text{FeTPPClO}_4$  in acetone (**1a**), acetone and  $\text{DMSO-d}_6$ , (**2**), acetone,  $\text{DMSO-d}_6$  and azopyridine (**3**), and acetone,  $\text{DMSO-d}_6$ , and 4-methoxypyridine (**4**). Asterisks denote the positions of residual resonator signals. Experimental parameters: microwave frequencies: 9.73 GHz; microwave power: 0.2 mW; modulation amplitude: 9.8 G; time constant: 82 ms; temperature: 8 K.



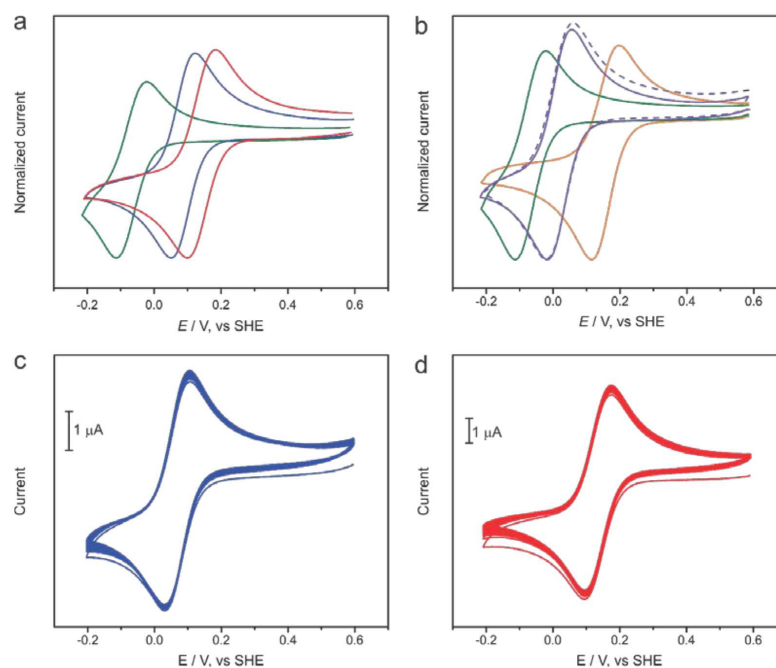
39



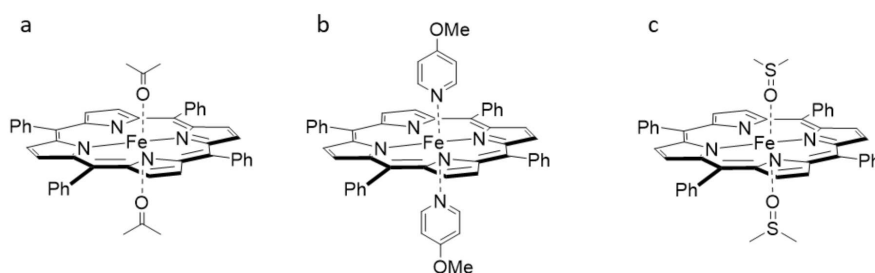
**Supplementary Figure 37** X-band CW EPR spectra of 0.2 mM FeTPPClO<sub>4</sub> in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, DMSO-d<sub>6</sub> and azopyridine (**3**), and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, DMSO-d<sub>6</sub> and methoxypyridine (**4**). Spectra of complex **3** after illumination at 365 nm for 2 min and after further illumination at 435 nm for another 5 min are shown after 20-fold reduction in size. Asterisks denote the positions of residual resonator signals. Experimental parameters: microwave frequencies: 9.64 GHz; microwave power: 5 mW; modulation amplitude: 7.5 G; time constant: 164 ms; temperature: 4.8 K.



**Supplementary Figure 38** Comparison of the X-band CW EPR spectra of **3** and **4** in samples with either acetone (see Fig. S36) or CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (see Fig. S37) as the solvent. Asterisks denote the positions of residual resonator signals. Experimental parameters: see Figs. S36, S37.

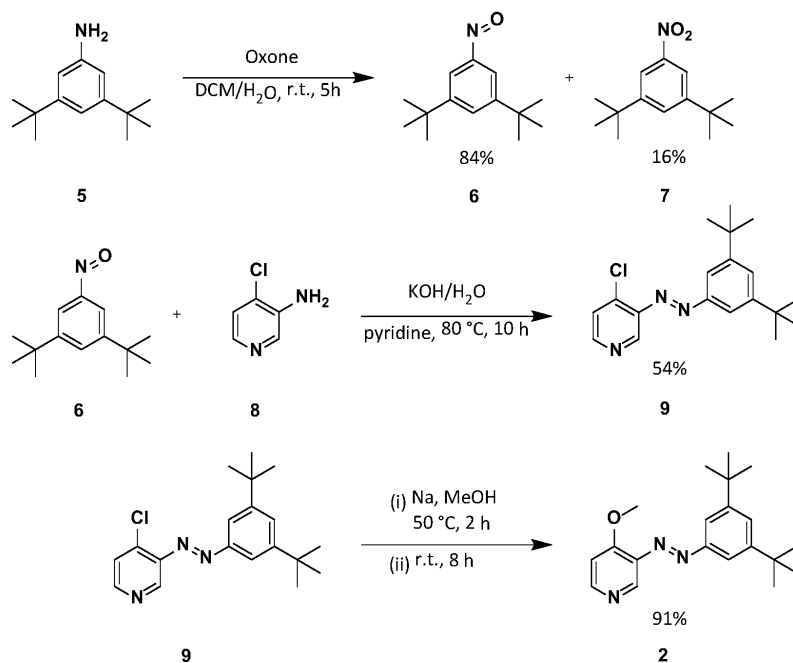
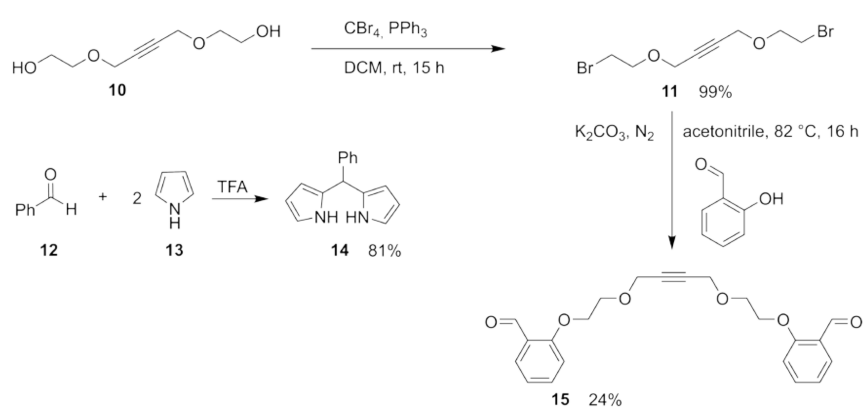


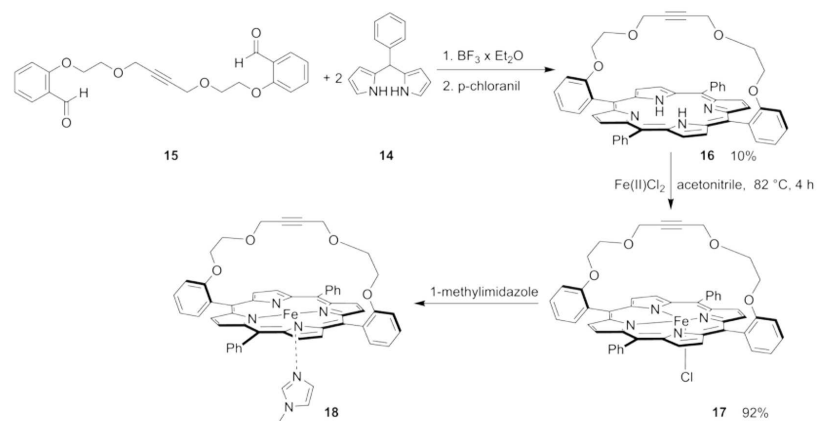
**Supplementary Figure 39** | Cyclic Voltammetry at 50 mV/s of Fe(III) porphyrins. (a) Comparison of the CVs obtained after the addition of 15 mM azopyridine to a 0.2 mM solution (5 mL) of FeTPPClO<sub>4</sub> in acetone containing DMSO (17.7 μL, blue), irradiating with a light of wavelength 365 nm for 20 min (red) and FeTPPClO<sub>4</sub> in acetone containing DMSO (17.7 μL, green). (b) Comparison of the CVs obtained for FeTPPClO<sub>4</sub> in acetone (orange), for FeTPPClO<sub>4</sub> in acetone containing DMSO (17.7 μL, green) and after the addition of excess 4-methoxypyridine (500 eq.) to a 0.2 mM solution (5 mL) of FeTPPClO<sub>4</sub> in acetone containing DMSO (17.7 μL, purple). The dashed purple line corresponds to the CV of the same solution after 20 min illumination with 365 nm light. (c) 50 consecutive CVs on the same solution as the blue CV in (a). (d) 50 consecutive CVs on the red solution from the (a) panel.



**Supplementary Figure 40** | Chemical structures of the ligand coordinated FeTPP<sup>+</sup>.

41


 Supplementary Figure 41 | Synthesis of the azopyridine **2**.

 Supplementary Figure 42 | Synthesis of the bridge **15** and the *meso*-phenyl dipyrromethane **14**.



**Supplementary Figure 43** | Synthesis of the strapped iron porphyrin **17**.

## 3. Supplementary Tables

**Supplementary Table 1** | Photostationary equilibrium of azopyridine upon irradiation with lights of wavelengths 365 nm and 435 nm.

No.	Conditions	% <i>cis</i>	% <i>trans</i>
1	As synthesized, 60° C, 24 h		100
2	365 nm, 2 min	94.2	5.8
3	365 nm, 7 min	94.4	5.6
4	365 nm, 12 min	94.4	5.6
5	435 nm, 2 min	31.3	68.7
6	435 nm, 7 min	24.9	75.1
7	435 nm, 12 min	24.5	75.5

**Supplementary Table 2** | Relaxation Times ( $T_1$  and  $T_2$ ) of acetone and water at different concentrations of the high-spin complex  $\text{FeTPP}(\text{DMSO})_2^+$ .

Concentration $\text{FeTPP}(\text{DMSO})_2^+$ (mM)	Acetone		Water	
	$T_1$ (s)	$T_2$ (s)	$T_1$ (ms)	$T_2$ (ms)
0	5.95	5.34	3954	3240
0.2	5.22	4.44	135.4	113.3
0.5	3.73	3.44	86.1	71.9
1.0	2.62	2.46	57.6	47.0
1.5	2.12	1.91	46.9	36.6
2.0	1.68	1.51	36.9	29.9

**Supplementary Table 3** | Relaxation Times ( $T_1$ ) of acetone and water at different concentrations of the low-spin complex  $\text{FeTPP}(\text{azopy})_2^+$ .

Concentration $\text{FeTPP}(\text{azopy})_2^+$ (mM)	$T_1$	
	Acetone (s)	Water (ms)
0	5.95	3954
0.2	5.9	1745
0.5	5.87	1329
1.0	5.62	<i>nd</i>
1.5	5.25	711.0
2.0	5.05	564.0

**Supplementary Table 4 |** Observed and calculated phenyl and pyrrole shifts of the solution of 0.2 mM FeTPPClO<sub>4</sub> in CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> upon addition of increasing amounts of acetone-d<sub>6</sub>.

acetone <sub>tot</sub>	$\delta_{\text{phenyl}}$						$\delta_{\text{pyrrole}}$	
	$p$		$m$		$o$		obs.	calc.
	obs.	calc.	obs.	calc.	obs.	calc.		
	(mM)	(ppm)	(ppm)	(ppm)	(ppm)	(ppm)		
0	8.07	8.07	11.67	11.67	9.91	9.91	-	-
100	8.20	8.20	11.46	11.50	10.17	10.19	-	-
200	8.34	8.34	11.30	11.34	10.47	10.47	-	-
400	8.61	8.62	11.04	11.05	11.04	11.02	-	-
800	9.04	9.05	10.66	10.65	11.84	11.88	-	-
1500	9.49	9.49	10.33	10.31	12.71	12.72	11.96	-
2000	9.68	9.65	10.22	10.21	13.07	13.03	16.79	-
4000	9.92	9.92	10.08	10.07	13.53	13.53	25.24	-
7500	10.03	10.03	10.03	10.04	13.73	13.73	30.02	-
11423	10.06	10.07	10.02	10.04	13.79	13.80	29.83	-
13600	10.14	-	10.05	-	13.91	-	40.16	-

**Supplementary Table 5 |** Calculated composition of the solution of 0.2 mM FeTPPClO<sub>4</sub> in CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> upon addition of increasing amounts of acetone-d<sub>6</sub>.

acetone <sub>tot</sub> (mM)	FeTPPClO <sub>4</sub>	FeTPP(acetone)ClO <sub>4</sub>	FeTPP(acetone) <sub>2</sub> <sup>+</sup>
	(mM)		
0	0.2	0	0
100	0.1825	0.0158	0.0017
200	0.1653	0.0286	0.0062
400	0.1338	0.0463	0.0199
800	0.0874	0.0605	0.0521
1500	0.0455	0.0591	0.0954
2000	0.0310	0.0536	0.1154
4000	0.0103	0.0357	0.1539
7500	0.0033	0.0217	0.1750
11423	0.0015	0.0149	0.1836
136000	0.0011	0.0127	0.1862

**Supplementary Table 6** | Calculated composition of the solution of 0.1 mM FeTPPClO<sub>4</sub> in acetone upon titration with DMSO-d<sub>6</sub> with the corresponding observed and calculated absorption.

DMSO <sub>tot</sub> (mM)	Absorption obs.    calc.		FeTPP(L1)(L2) <sup>+</sup>		
			L1	acetone	acetone
			L2	acetone	DMSO
				(mM)	DMSO (mM)
0	0.1496	0.1496		0.1000	0
0.1	0.1703	0.1725		0.0703	0.0285
0.2	0.1878	0.1880		0.0515	0.0446
0.3	0.2007	0.1989		0.0393	0.0534
0.4	0.2067	0.2070		0.0309	0.0580
0.5	0.2150	0.2133		0.0250	0.0602
0.6	0.2190	0.2183		0.0207	0.0610
0.7	0.2220	0.2224		0.0174	0.0609
0.8	0.2230	0.2259		0.0149	0.0603
1.0	0.2325	0.2315		0.0113	0.0582
1.5	0.2394	0.2409		0.0064	0.0516
2.0	0.2472	0.2468		0.0042	0.0455
3.0	0.2555	0.2539		0.0022	0.0363
5.0	0.2600	0.2609		0.0009	0.0256
10.0	0.2684	0.2672		0.0003	0.0146
14.5	0.2684	0.2694		0.0001	0.0105

**Supplementary Table 7** | Observed and calculated phenyl and pyrrole proton shifts upon titration of 0.2 mM FeTPPClO<sub>4</sub> in acetone-d<sub>6</sub> with increasing amounts of DMSO-d<sub>6</sub> utilising the binding constants derived from the UV-Vis titration experiments. Pyrrole shifts were calculated using 40.16 ppm for FeTPP(acetone)<sub>2</sub><sup>+</sup> (see Supplementary Table 4). Values marked in red could not be determined unambiguously because of severe line broadening (see Supplementary Figure 22b).

DMSO <sub>tot</sub> (mM)	$\delta_{\text{Phenyl}}$						$\delta_{\text{Pyrrole}}$	
	<i>p</i>		<i>m</i>		<i>o</i>		Obs.	Calc.
	Obs. (ppm)	Calc. (ppm)	Obs. (ppm)	Calc. (ppm)	Obs. (ppm)	Calc. (ppm)		
0	10.00	10.00	9.93	9.93	13.62	13.62	-	-
0.10	9.95	9.94	10.01	10.02	13.53	13.50	-	-
0.20	9.94	9.90	10.03	10.07	13.53	13.40	-	-
0.40	9.85	9.85	10.13	10.12	13.30	13.28	-	-
0.60	9.82	9.82	10.13	10.12	13.21	13.21	-	-
0.80	9.80	9.81	10.10	10.10	13.14	13.16	-	-
1.00	9.79	9.80	10.08	10.08	13.11	13.13	-	-
1.50	9.79	9.79	10.02	10.02	13.09	13.08	(59.35)	58.72
2.00	9.78	9.78	9.96	9.97	13.05	13.06	(60.88)	60.47
3.00	9.79	9.78	9.89	9.89	13.02	13.03	62.66	62.67
5.00	9.80	9.78	9.80	9.81	13.01	13.00	64.87	64.87
7.50	9.77	9.79	9.77	9.76	12.98	12.99	66.25	66.17
10.00	9.79	9.79	9.74	9.73	12.98	12.98	66.81	66.88
15.00	9.79	9.79	9.70	9.70	12.98	12.97	67.57	67.63
20.00	9.79	9.79	9.68	9.68	12.97	12.97	68.04	68.03
30.00	9.79	9.79	9.66	9.66	12.96	12.96	68.43	68.43
47.12	9.79	9.79	9.65	9.65	12.96	12.96	68.78	68.74



**Supplementary Table 8** | Calculated composition of the solution of 0.2 mM FeTPPClO<sub>4</sub> in acetone-d<sub>6</sub> upon titration with increasing amounts of DMSO-d<sub>6</sub>, utilising the binding constants derived from the UV-Vis titration experiments.

DMSO <sub>tot</sub>	FeTPP(L1)(L2) <sup>+</sup>			
	L1 L2	acetone acetone	acetone DMSO	DMSO DMSO
(mM)			(mM)	
0		0.20000	0	0
0.10		0.15269	0.04591	0.00140
0.20		0.11748	0.07734	0.00518
0.40		0.07319	0.11000	0.01682
0.60		0.04914	0.12070	0.03016
0.80		0.03511	0.12187	0.04302
1.00		0.02630	0.11897	0.05473
1.50		0.01472	0.10666	0.07862
2.00		0.00939	0.09429	0.09632
3.00		0.00477	0.07507	0.12016
5.00		0.00192	0.05245	0.14563
7.50		0.00090	0.03787	0.16122
10.00		0.00052	0.02958	0.16989
15.00		0.00024	0.02056	0.17921
20.00		0.00014	0.01574	0.18412
30.00		0.00006	0.01072	0.18922
47.12		0.00003	0.00693	0.19305

**Supplementary Table 9** Change of the absorption (observed and calculated) of a solution of 0.1 mM FeTPPClO<sub>4</sub> in acetone-d<sub>6</sub> containing DMSO-d<sub>6</sub> (25.87 mM) upon titration with *trans* azopyridine. The composition of the solutions were calculated with a binding model using the apparent binding constants of both, DMSO-d<sub>6</sub> and *trans* azopyridine (see Supplementary Table 11).

<i>trans</i> azopyridine <sub>tot</sub> (mM)	absorption		FeTPP(L1)(L2) <sup>+</sup>					
			L1	acetone	acetone	DMSO	DMSO	azopy
	obs.	calc.	L2	acetone	DMSO	DMSO	azopy	azopy
(mM)								
0	0.2939	0.2948	4.07E-05	6.13E-03	0.0938	0.0000	0.0000	
0.1	0.2882	0.2882	3.95E-05	5.94E-03	0.0910	0.0028	0.0002	
0.2	0.2808	0.2810	3.81E-05	5.74E-03	0.0879	0.0054	0.0009	
0.3	0.2733	0.2735	3.67E-05	5.53E-03	0.0848	0.0077	0.0019	
0.4	0.2671	0.2658	3.53E-05	5.32E-03	0.0815	0.0099	0.0033	
0.5	0.2597	0.2580	3.38E-05	5.10E-03	0.0781	0.0118	0.0049	
0.6	0.2534	0.2502	3.24E-05	4.88E-03	0.0748	0.0135	0.0068	
0.7	0.2443	0.2425	3.09E-05	4.66E-03	0.0715	0.0151	0.0088	
0.8	0.2335	0.2348	2.95E-05	4.45E-03	0.0682	0.0164	0.0109	
0.9	0.2249	0.2274	2.81E-05	4.24E-03	0.0650	0.0176	0.0131	
1.0	0.2120	0.2202	2.68E-05	4.04E-03	0.0619	0.0186	0.0154	
1.3	0.2004	0.2001	2.30E-05	3.47E-03	0.0533	0.0208	0.0224	
1.5	0.1901	0.1882	2.08E-05	3.14E-03	0.0482	0.0217	0.0269	
1.8	0.1776	0.1724	1.79E-05	2.70E-03	0.0415	0.0224	0.0334	
2.0	0.1634	0.1633	1.62E-05	2.45E-03	0.0376	0.0226	0.0374	
2.5	0.1424	0.1446	1.27E-05	1.93E-03	0.0296	0.0223	0.0462	
3.0	0.1335	0.1307	1.02E-05	1.54E-03	0.0236	0.0214	0.0534	
3.5	0.1201	0.1202	8.23E-06	1.25E-03	0.0192	0.0203	0.0593	
4.0	0.1110	0.1123	6.77E-06	1.02E-03	0.0158	0.0191	0.0641	
4.5	0.1058	0.1062	5.64E-06	8.54E-04	0.0132	0.0180	0.0680	
5.0	0.0996	0.1014	4.77E-06	7.22E-04	0.0111	0.0169	0.0712	
6.0	0.0916	0.0946	3.51E-06	5.32E-04	0.0082	0.0150	0.0762	
7.0	0.0910	0.0901	2.69E-06	4.07E-04	0.0063	0.0135	0.0799	
8.0	0.0900	0.0870	2.12E-06	3.21E-04	0.0049	0.0122	0.0826	

**Supplementary Table 10** | Stepwise binding constants for the formation of the complexes depicted in Supplementary Figure 23 and method of determination.

model	ligand	method	$K_1''$	$K_2''$	$K_1'$	$K_2'$	$K_1$	$K_2$
(L mol <sup>-1</sup> )								
-	acetone-d <sub>6</sub>	NMR	0.865	1.077	-	-	-	-
single <sup>a)</sup>	DMSO-d <sub>6</sub>	UV-Vis	-	-	5862	596	-	-
combined <sup>a,b)</sup>	<i>trans</i> azopy	UV-Vis	-	-	5862	596	314	868

a) assuming that the acetone concentration is constant, because FeTPP(acetone)<sub>2</sub><sup>+</sup> is the predominating species in acetone solution and because acetone is in large excess. b) acetone concentration constant, variable concentration of DMSO.

**Supplementary Table 11** | Switching experiments in NMR solutions. Concentration of *trans* azopyridine in different experiments before (1) and after (2) the addition of *trans* azopyridine, and after irradiation with 365 nm (3) and 435 nm (4). The corresponding composition of the resulting solution is given in Supplementary Table 12.

Exp.	FeTPPClO <sub>4</sub> , <sub>tot</sub>	DMSO <sub>tot</sub>	<i>trans</i> azopy <sub>tot</sub>	<i>cis</i> azopy	<i>trans</i> azopy	low-spin
(mM)			(%)			
1	0.20	47.12	0	0	0	0
2	0.20	47.12	15.00	0	100	95.1
3	0.20	47.12	0.84	94.4	5.6	15.7
4	0.20	47.12	11.33	24.5	75.5	92.0

**Supplementary Table 12** | Switching experiments in NMR solutions. Calculated composition of the solutions in different experiments before (1) and after (2) the addition of *trans* azopyridine, and after irradiation with 365 nm (3) and 435 nm (4).

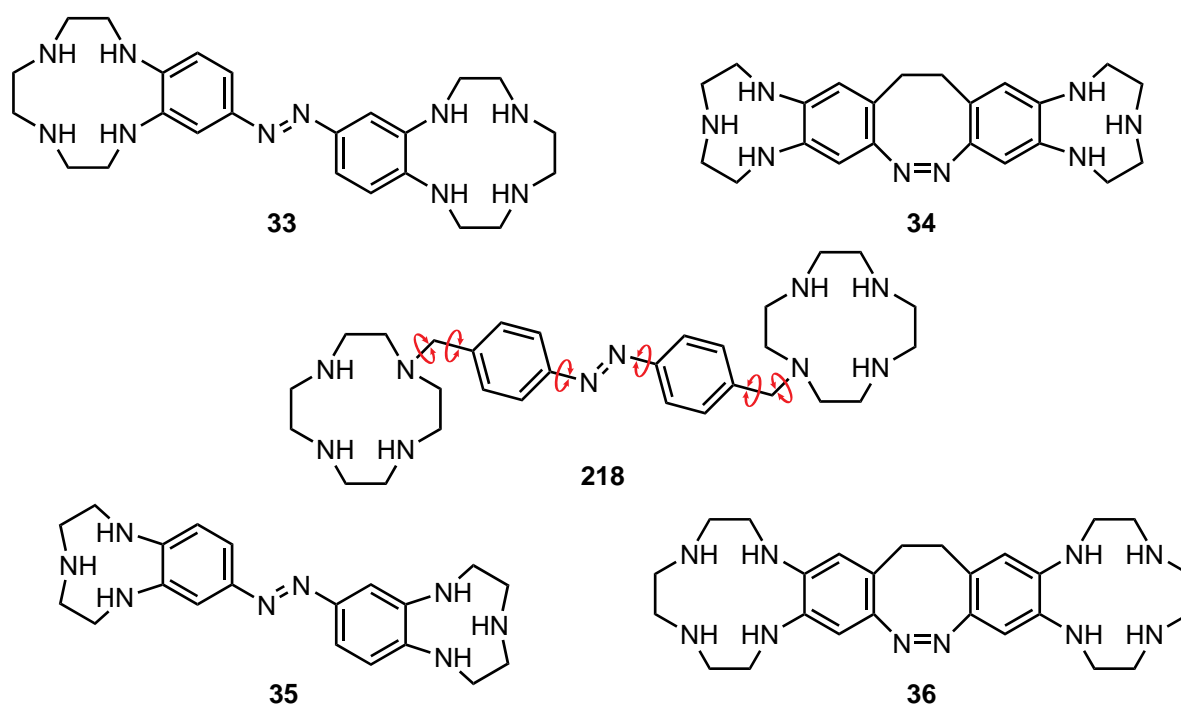
FeTPP(L1)(L2) <sup>+</sup>											
Exp.	L1	acetone	acetone		DMSO		DMSO		azopy		azopy
	L2	acetone	DMSO		DMSO		azopy		azopy		
		(mM)	(%)	(mM)	(%)	(mM)	(%)	(mM)	(%)	(mM)	(%)
1		2.53E-05	0.01265	0.0069	3.464	0.1930	96.5	0	0	0	0
2		1.22E-06	0.00061	0.0003	0.168	0.0094	4.7	0.0238	11.9	0.1664	83.2
3		2.13E-05	0.01065	0.0058	2.919	0.1628	81.4	0.0226	11.3	0.0087	4.3
4		2.01E-06	0.00100	0.0006	0.277	0.0155	7.8	0.0295	14.7	0.1544	77.2

#### 4. Supplementary References

1. Del Piero, S.; Melchior, A.; Polese, P.; Portanova, R. and Tolazzi, M. A Novel Multipurpose Excel Tool for Equilibrium Speciation Based on Newton-Raphson Method and on a Hybrid Genetic Algorithm. *Annali di Chimica* **96**, 29-49 (2006).
2. Bottemley, L. A. and Kadish, K. M. Counterion and Solvent Effects on the Electrode Reactions of Iron Porphyrins. *Inorg. Chem.* **20**, 1348-1357 (1981).
3. Nakamura, M.; Ohgo, Y. & Ikezaki, A. Electronic and magnetic structures of iron porphyrin complexes, Kadish, K. M. Smith & Guillard, R. (Eds.), Handbook of Porphyrin Science, vol. 7, World Scientific, Singapore (2010), pp. 1-146.
4. Walker, F. A.; Huynh, B. H.; Scheidt, W. R. & Osvath, S. R. *J. Am. Chem. Soc.* **108**, 5288-5297 (1986).
5. Watson, C. T.; Cai, S.; Shokhirev, N. V. & Walker, F. A. *Inorg. Chem.*, **44**, 7468-7484 (2005).
6. Boersma, A. D. ; Goff, H. M., Multinuclear Magnetic Resonance Spectroscopy of Spin-Admixed S=5/2, 3/2 Iron(III) Porphyrins. *Inorg. Chem.*, **21**, 581-586 (1982).
7. Adler, A. D. *et al.* A simplified synthesis for meso-tetraphenylporphine. *J. Org. Chem.* **32**, 476-476 (1967).
8. Adler, A. D.; Longo, F. R.; Kampas, F. and Kim, J. On the Preparation of Metalloporphyrins. *J. Inorg. Nucl. Chem.* **32**, 2443 (1970).
9. Reed, C. A. *et al.* The missing heme spin state and a model for cytochrome c'. The mixed S = 3/2, 5/2 intermediate spin ferric porphyrin: perchlorato(meso-tetraphenylporphinato)iron(III). *J. Am. Chem. Soc.* **101**, 2948-2958 (1979).
10. Thies, S.; Sell, H.; Bornhold, C.; Schütt, C.; Köhler, F.; Tuczek, F. and Herges, R., Light-Driven Coordination-Induced Spin-State Switching: Rational Design of Photodissociable Ligands. *Chem. Eur. J.* **18**, 16358-16368 (2012).
11. Littler, B. J. *et al.* Refined Synthesis of 5-Substituted Dipyrrromethanes. *J. Org. Chem.* **64**, 1391-1396 (1999).
12. Cagnoni, A. J.; Varela, O.; Uhrig, M. L. and Kovensky, J. Efficient Synthesis of Thiolactoside Glycoclusters by Ruthenium-Catalyzed Cycloaddition Reaction of Disubstituted Alkynes on Carbohydrate Scaffolds. *Eur. J. Org. Chem.* **5**, 972-983 (2013).

# Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurden Möglichkeiten zur Synthese neuer photoschaltbarer Rezeptoren für die Oxoanionenkondensation auf Basis von Zink-Cyclen (**3**) beziehungsweise Zink-Triazacyclononan (**8**) untersucht. Das Design der neuen Rezeptoren sollte sich dabei an einem bereits bekannten System orientieren und durch gezielte Kombinationen der Bindungsstellen mit den photoschaltbaren Einheiten zu besseren Eigenschaften der neuen Rezeptoren führen.

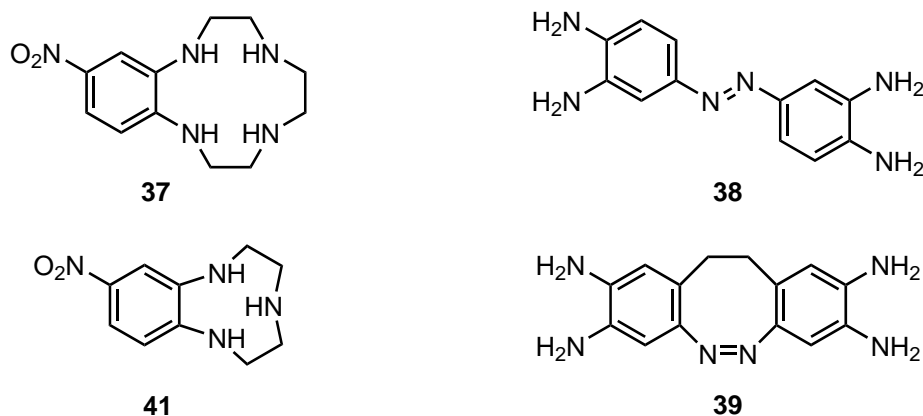


**Abb. 9.1:** Zinkfreier photoschaltbarer Rezeptor **218**, der als Grundlage für die neuen Rezeptordesigns der weniger flexiblen Zielmoleküle **33**, **34**, **35** und **36** diente. Die roten Pfeile stellen die möglichen Rotationen dar, die in den azobenzolbasierten Zielmolekülen **33** und **35** teilweise und in den diazocinbasierten Zielmolekülen **34** und **36** vollständig unterbunden werden.

Ausgehend vom zinkfreien Rezeptorgrundgerüst **218** sollten dabei die Rotationsmöglichkeiten der Bindungsstellen sowie der Phenylringe der photoschaltbaren Einheit eingeschränkt werden. Zudem sollten die Bindungseigenschaften der Bindungsstellen so variiert werden, dass in Kombination mit den besseren Schalteigenschaften von Diazocinen im Vergleich zu

Azobenzolen eine neue Funktionsweise ermöglicht werden kann. Aus diesem Grund wurden die Rezeptoren **33**, **34**, **35** und **36** als geeignete Zielstrukturen identifiziert (**Abb. 9.1**).

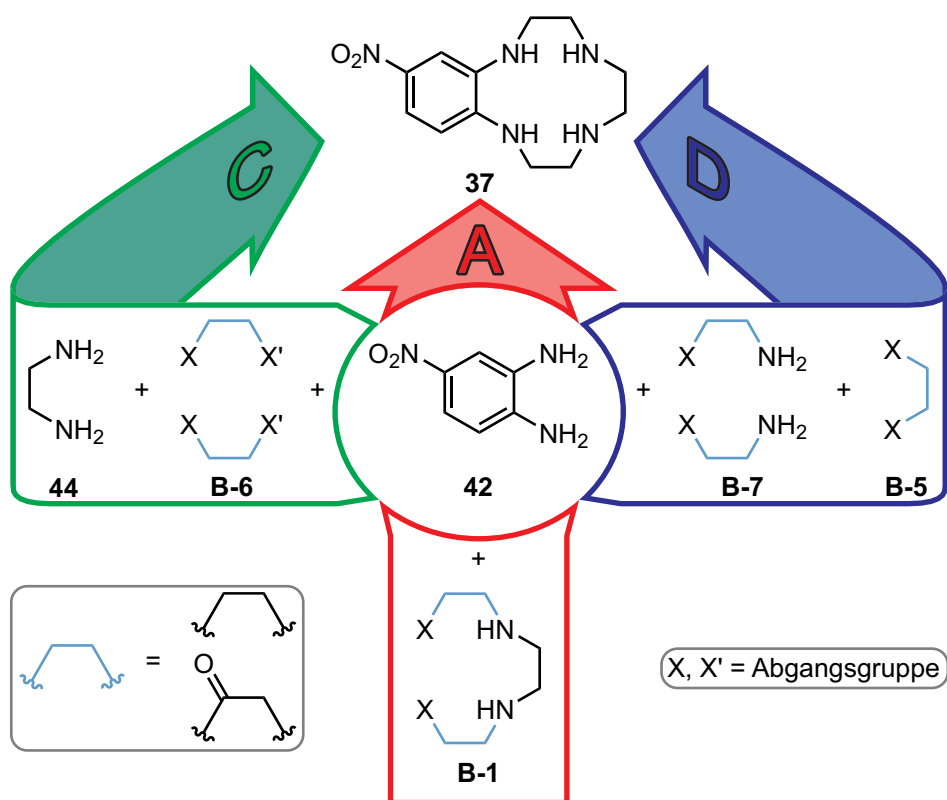
Aufgrund ihrer großen Ähnlichkeit miteinander lassen sich die Zielmoleküle **33–36** auf gemeinsame Grundstrukturen (**Abb. 9.2**) zurückführen, sodass eine systematische Synthesestrategie verfolgt werden konnte. Der Aufbau der Rezeptoren **33** und **35** kann sowohl über die Nitrobenzoderivate **37** und **41** als auch über das Tetraaminoazobenzol **38** erfolgen. Für die Rezeptoren **34** und **36** stand der Aufbau des Tetraaminodiazocin-Grundgerüsts **39** im Fokus.



**Abb. 9.2:** Die gemeinsamen Grundstrukturen **37**, **38**, **39** und **41** als Bausteine für die Synthese der Rezeptoren **33**, **34**, **35** und **36**.

## 9.1 Aufbau der Rezeptoreinheiten und der Azogruppe

Beim Aufbau der Rezeptoreinheiten stand die Synthese von 12-Nitrobenzocyclen (**37**) im Mittelpunkt (**Kapitel 4**). Im Rahmen dieser Arbeit wurden drei Synthesestrategien untersucht, deren zentraler Baustein 4-Nitro-1,2-phenylendiamin (**42**) war. Das Diamin **42** wurde entweder verwendet, um den Makrocyclus zu schließen (**Abb. 9.3**, roter Pfeil (Strategie **A**)) oder als Ausgangsverbindung für den Aufbau des zwölgliedrigen Rings eingesetzt (**Abb. 9.3**, grüner (**C**) und blauer Pfeil (**D**)). Dabei unterscheiden sich die Synthesestrategien **C** und **D** in der Kombination der Amino- und Abgangsgruppen in den verwendeten Bausteinen. Strategie **B**, bei der ein *ortho*-dihalogenierter Aromat mit Triethyltetraamin (**43**) in einer palladiumkatalysierten Aminierung umgesetzt werden kann, wurde nicht verfolgt.



**Abb. 9.3:** In dieser Arbeit wurden drei Strategien (A, C, D) zur Synthese von 12-Nitrobenzocyclen (37) mit 4-Nitro-1,2-phenyldiamin (42) als zentralem Baustein verfolgt.

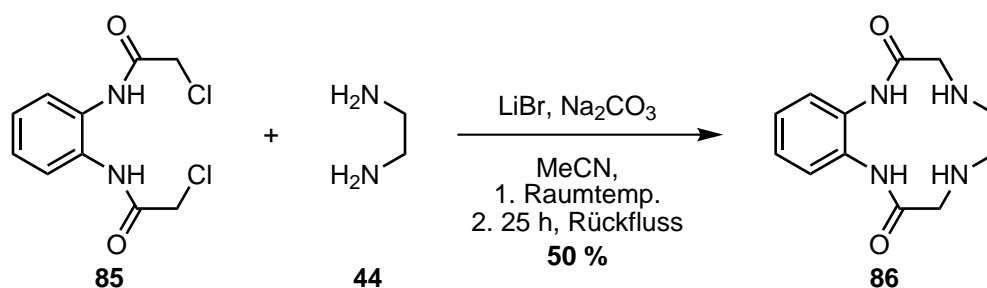
### 9.1.1 Synthesestrategie A

Die Versuche nach Synthesestrategie A führten weder mit Boc-geschützter Ethylendiamindiessigsäure (60) zur Bildung des zwölfgliedrigen Rings, noch konnte mittels MITSUNOBU-Reaktion die Zweifachsubstitution eines tosylgeschützten Diamins (66) mit Vorstufen des Bausteins B-1 (X = OH) erreicht werden.

### 9.1.2 Synthesestrategie C

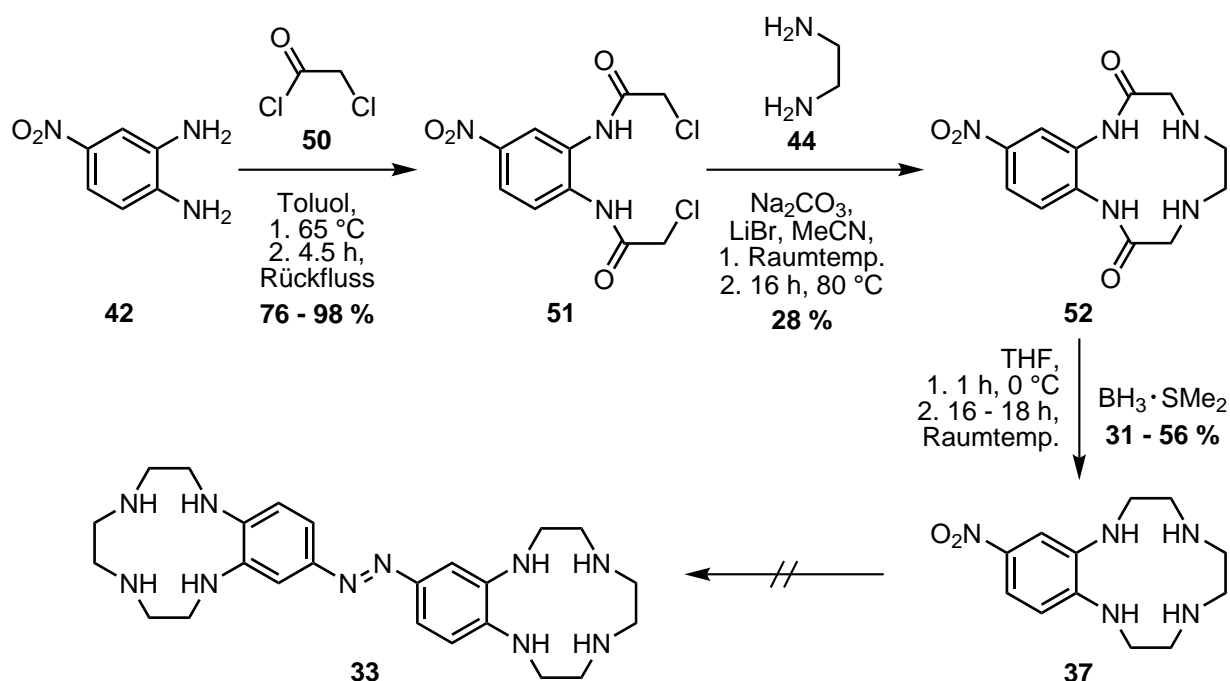
Einen kürzeren Zugang bietet die Umsetzung von Bis-Chloracetamiden nach einer Methode von SHARMA und ANTUNES *et al.*<sup>[254,255,293]</sup> (Strategie C). Basierend auf den Erkenntnissen vorheriger Untersuchungen<sup>[253]</sup> konnten die Bedingungen der Cyclisierung von *N,N'*-(1,2-Phenyl)bis(2-chloracetamid) (85) mit Ethylendiamin (44) und die Aufarbeitung so optimiert werden, dass Benzocyclen-2,9-dion (86) schließlich in einer Ausbeute von 50 % (Lit.: 26 %<sup>[255]</sup>) erhalten wurde (Abb. 9.4).

Ausgehend von diesem Ergebnis ließ sich 12-Nitrobenzocyclen (37) in einer dreistufigen Synthese aus dem Diamin 42 in einer Gesamtausbeute von bis zu 15 % erhalten (Abb. 9.5). Durch eine sorgfältige Optimierung sämtlicher Reaktionsparameter sowie der Aufreinigung



**Abb. 9.4:** Die Synthese von Benzocyclen-2,9-dion (**86**) erfolgte mit einer Ausbeute von 50 % und konnte im Vergleich zur Literatur (26 %) <sup>[255]</sup> nahezu verdoppelt werden.

lieferte die Cyclisierung des Bis-Chloroacetamids **51** mit Ethylendiamin (**44**) das Nitrobenzocyclen-Dion **52** in einer Ausbeute von 28 %. Die anschließende Reduktion mit Boran-Dimethylsulfid lieferte 12-Nitrobenzocyclen (**37**) in Ausbeuten von 31–56 %. Dabei kam es neben der gewünschten Reduktion der Amide zu sekundären Aminen auch zu ungewünschten C–N-Bindungsbrüchen unter Ringöffnung.



**Abb. 9.5:** Übersicht über die Synthese von 12-Nitrobenzocyclen-2,9-dion (**37**) mit einer Gesamtausbeute von 9–15 %. Die Reduktion zum Rezeptorgrundgerüst **33** war nicht erfolgreich.

### 9.1.3 Aufbau der Azogruppe

Die Versuche zur reduktive Bildung der Azogruppe führten nicht zum Azobisbenzocyclen **33**. Lediglich in einem Ansatz mit D-Glucose und Natriumhydroxid konnten massenspektrometrische und dünnschichtchromatographische Hinweise auf eine mögliche Bildung von Azo-



Azoxy- oder Hydrazospezies erhalten werden. Ein Versuch der direkten Reduktion des Nitrobenzocyclen-Dions **52** zum Azobisbenzocyclen **33** war ebenfalls nicht erfolgreich.

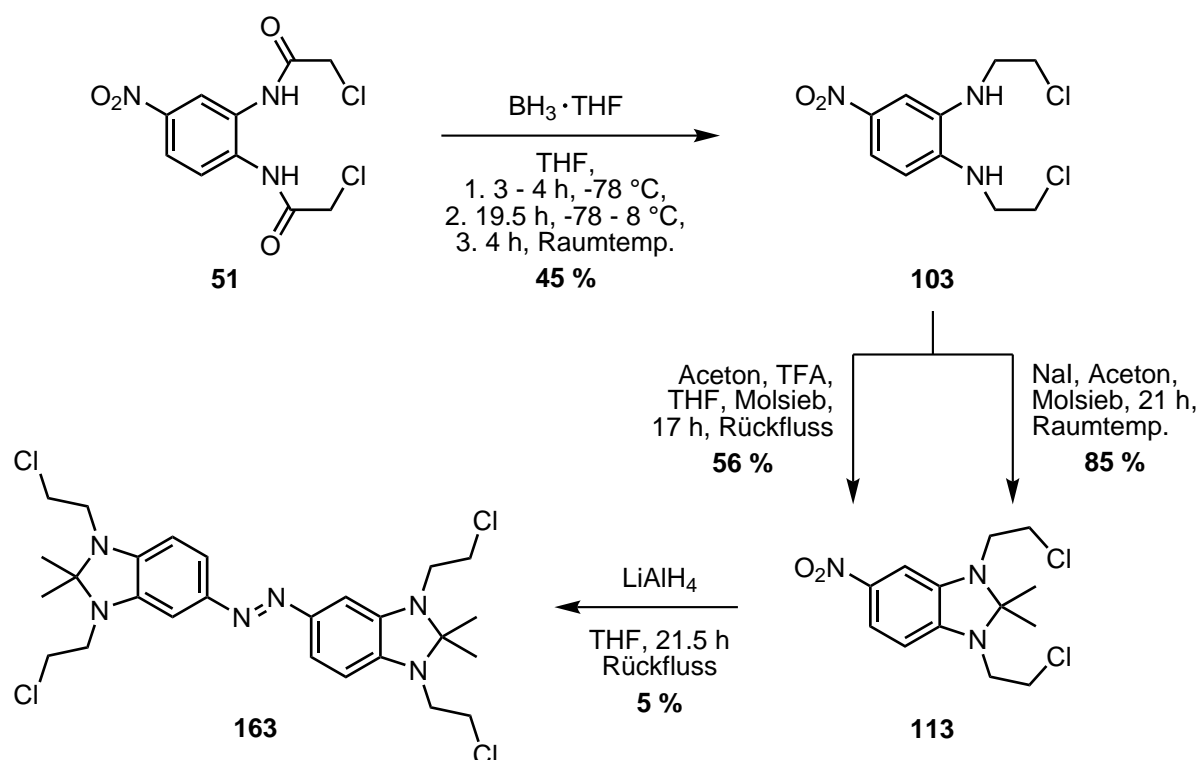
Ähnliche Ergebnisse wurden bei den Versuchen der Reduktion von 4-Nitro-1,2-phenylen-diamin (**42**) zum Tetraaminoazobenzol **38** erzielt. In Abhängigkeit von den verwendeten Reaktionsbedingungen kam es entweder zur Bildung einer großen Menge an fluoreszierenden Produkten, zu einer Phenazin-Bildung oder zu weiteren, nicht voneinander trennbaren Produktgemischen.

Aus diesem Grund wurde der Einfluss von Schutzgruppen auf die Synthese von Tetraaminoazobenzol-Derivaten untersucht. Dabei stellten sich die Produkte der Versuche zur Boc-Schätzung des Nitrophenylendiamins **42** als ungeeignet heraus. Durch die Bildung eines Amins mit Aceton lassen sich beide Aminogruppen des Diamins **42** mit nur einer Schutzgruppe gleichzeitig schützen. Bei der Reduktion mit Blei nach der Methode von JOSHI *et al.*<sup>[431]</sup> konnten massenspektrometrische Hinweise auf die Bildung von Azo- und AzoxySpezies erhalten werden. Die Ergebnisse deuteten allerdings darauf hin, dass es zu Nebenreaktionen (Oxidation) an den verbliebenen NH-Gruppen der Amine gekommen war.

Durch die Umsetzung sekundärer Amine als Ausgangsverbindung für die Amination wurde überprüft, ob eine höhere Selektivität bei der Reduktion zum entsprechenden Azobenzol erreicht werden kann (**Abb. 9.6**). Dazu wurde das Bis-Chlorethylamin **103** verwendet, welches sich aus dem gut zugänglichen Diamid **51** gewinnen lässt.

Das Amination **113** konnte in einer säurekatalysierten Reaktion in einer Ausbeute von 56 % erhalten werden, wobei das Produkt **113** noch geringe Mengen des Edukts **103** enthielt. In einer FINKELSTEIN-Reaktion in Aceton konnte eine nahezu quantitative Amination beobachtet werden, wobei 85 % des Dichlor-Produkts **103** und etwa 10 % einfach iodiertes Produkt erhalten wurden, welche nicht voneinander getrennt werden konnten. Die Reduktion des Amins **113** lieferte schließlich das Azobenzol **163** in einer Ausbeute von 5 % sowie das Azoxyderivat **162**. Die bei der Verwendung von Lithiumaluminiumhydrid ebenfalls mögliche Reduktion der Chlorethylreste zu Ethylresten konnte nicht beobachtet werden. Dieses Ergebnis ist von besonderer Bedeutung, da es bei der Reduktion nicht zu den sonst üblichen Nebenreaktionen kommt, die bei der Verwendung unsubstituierter oder nur teilweise substituierter 4-Nitro-1,2-phenylen-diamine zu beobachten sind.

DFT-Rechnungen von RÖHRICHT<sup>[349]</sup> ergaben, dass ein Ringschluss des Amins **113** mit Ethylen-diamin (**44**) aufgrund der Methylgruppen energetisch ungünstig ist. Zudem lassen sich die Chlorethylsubstituenten nur schlecht mit Aminen umsetzen. In Versuchen zur Substitution des Bis-Chlorethylamins **103** mit Ethylen-diamin (**44**) und Lithiumionen als Templat konnte lediglich eine intramolekulare Sechsringbildung beobachtet werden.

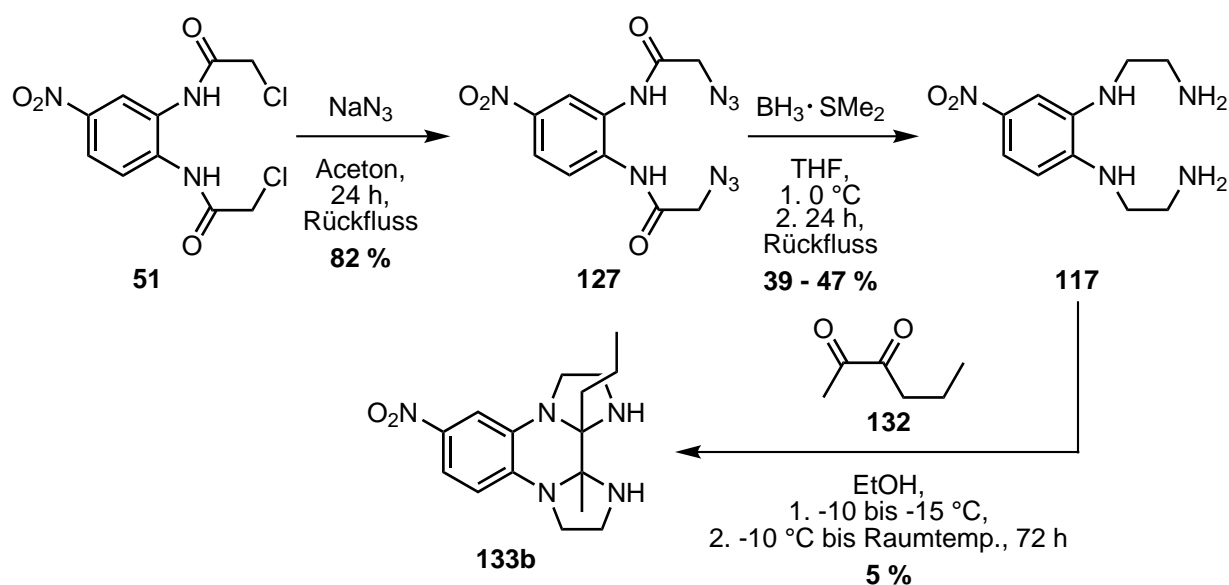


**Abb. 9.6:** Durch die Verwendung einer Aminalschutzgruppe konnte eine erfolgreiche Azobenzol-Synthese über die Reduktion des substituierten Nitrophenylendiamins **113** durchgeführt werden.

### 9.1.4 Synthesestrategie D

Aus diesem Grund wurde ein weiterer Syntheseweg entwickelt, der auf der Verwendung von Bisaminalen basiert (**Abb. 9.7**). Diese verbinden die Eigenschaft, als Templat<sup>[370–381]</sup> für die Cyclisierung zu dienen, mit der Eigenschaft einer Schutzgruppe für die reduktive Bildung der Azogruppe. Dazu wurde zunächst das Tetraamin **117** synthetisiert. Die Umsetzung des Bis-Chloracetamids **51** mit Natriumazid erwies sich dabei als geeignete Möglichkeit, die Chlorsubstituenten gegen Stickstoffsubstituenten auszutauschen. Durch die Reduktion mit Boran-Dimethylsulfid konnten die Amide und Azide in einem Schritt zu Aminen reduziert werden. Wie bei den vorherigen Reduktionen mit Boranen konnte die Spaltung der Amide unter Bildung primärer Amine beobachtet werden.

Die Umsetzung des Tetraamins **117** mit Glyoxalhydrat lieferte kein Bisaminal. Um eine höhere Löslichkeit der Produkte zu erzielen, wurde 2,3-Hexandion (**132**) eingesetzt. Damit konnte das *vicinale* Bisaminal **133b** in einer Ausbeute von 5% erhalten werden. Eine Zuordnung der Konfiguration (*cis* oder *trans*) war nicht möglich. Die geringe Ausbeute lässt sich mit der großen Anzahl an unterschiedlichen *vicinalen* und *geminalen* Bisaminalen erklären, die allerdings nicht eindeutig nachgewiesen werden konnten.



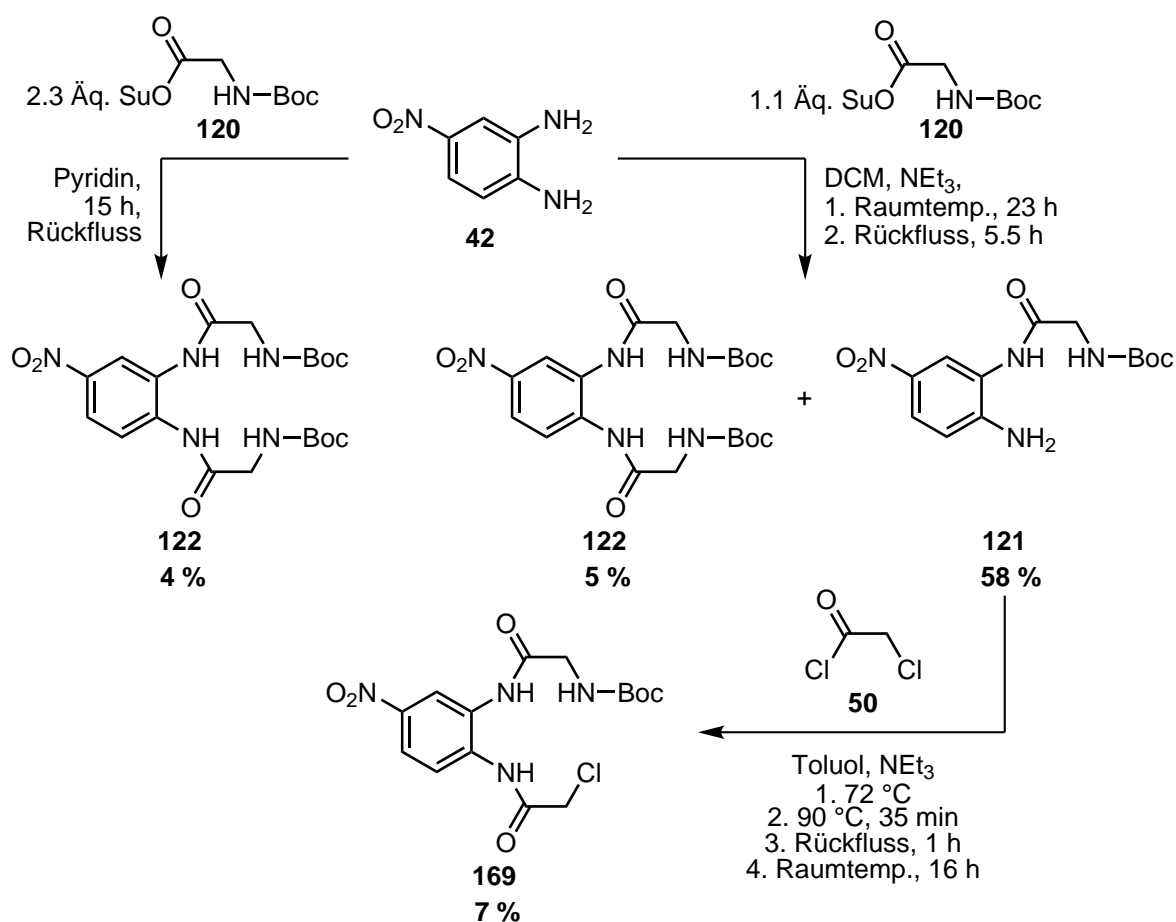
**Abb. 9.7:** Das Bisaminal **133b** konnte ausgehend vom Bis-Chloracetamid **51** in einer dreistufigen Synthese erhalten werden.

Versuche, das Tetraamin **117** über das Bis-Boc-Glycinamid **122** herzustellen, waren nicht erfolgreich. Die Umsetzung von 4-Nitro-1,2-phenylendiamin (**42**) mit dem Boc-Glycin-NHS-Ester **120** lieferte nur geringe Mengen des Diamids **122** (**Abb. 9.8**). Die Synthese des Bis-Boc-Glycinamids **122** über das Säurechlorid oder ein gemischtes Anhydrid waren ebenfalls nicht erfolgreich. In vielen Fällen konnte jedoch das Mono-Boc-Glycin-Derivat **121** erhalten werden.

### 9.1.5 Aufbau von Benzotriazacyclononan-Einheiten und deren Vorstufen

Unter Ausnutzung der unterschiedlichen Reaktivitäten der beiden Aminogruppen von 4-Nitro-1,2-phenylendiamin (**42**), lässt sich das Monoamid **121** als Ausgangsverbindung für die Synthese von 9-Nitrobenzo-TACN (**41**) verwenden. In der gezielten Synthese konnte das monosubstituierte Produkt **121** in einer Ausbeute von 58% erhalten werden (**Abb. 9.8**). Zudem wurden 5% des Diamids **122** erhalten und nicht umgesetztes Diamin **42** zurückgewonnen.

In der folgenden Umsetzung des Mono-Boc-Glycinamids **121** mit Chloressigsäurechlorid (**50**) konnte gezeigt werden, dass das gemischte Diamid **169** zugänglich ist. Dieses kann als Ausgangsverbindung für eine intramolekulare Cyclisierung dienen. Umsetzungen des Bis-Chloracetamids **85** sowie des Bis-Chlorethylamins **103** mit Tosylamid nach PULACCHINI und WATKINSON<sup>[252]</sup> führten nicht zu Benzo-TACN-Derivaten.

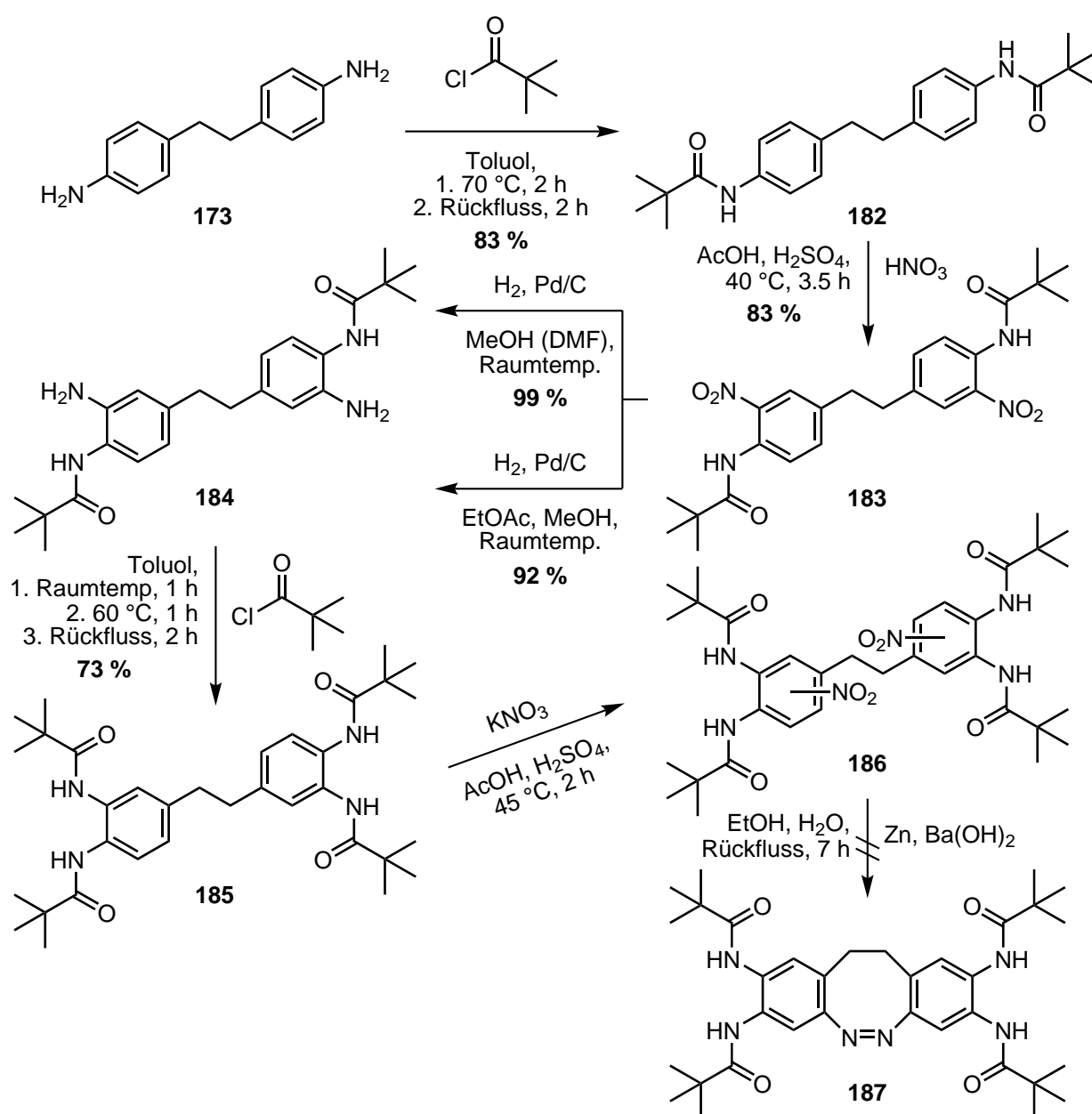


**Abb. 9.8:** Die Benzo-TACN-Vorstufe **169** ist in zwei Stufen aus dem Diamin **42** zugänglich. Das dafür benötigte Mono-Boc-Glycin-Derivat **121** wurde in deutlich höheren Ausbeuten erhalten als das Bis-Boc-Glycin-Derivat **122**.

## 9.2 Diazocinbasierte Rezeptoren

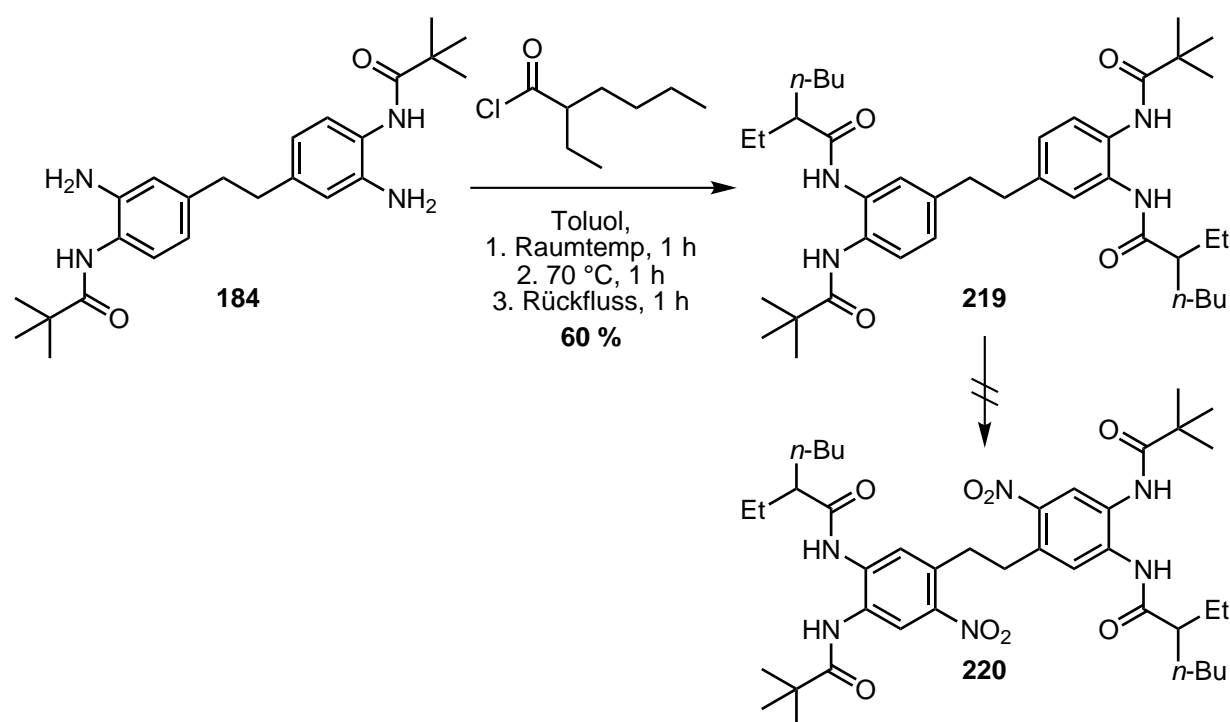
### 9.2.1 Tetraamid-Variante

Ausgehend von 4,4'-Ethylendianilin (**173**) konnte das Tetrapivalamid **185** in einer Gesamtausbeute von 46–50 % erhalten werden (**Abb. 9.9**). Durch die Änderung der Schutzgruppen von Acetyl zu Pivaloyl konnte die Tetraamid-Vorstufe **185** von Tetraaminodiazocin (**39**) mit einer Gesamtausbeute erhalten werden, die fünfmal höher war, als sie von SELL<sup>[97]</sup> für das Tetraacetamid **178** erreicht werden konnte. Im Vergleich zu den Acetamiden wiesen die Pivalamide eine höhere Löslichkeit auf und waren leichter aufzureinigen. Die Nitrierungsversuche führten jedoch zu einem Regioisomeren-Gemisch. Versuche, das Diazocin **187** aus dem Isomerengemisch zu synthetisieren, waren insbesondere aufgrund von Benzimidazolbildung nicht erfolgreich.



**Abb. 9.9:** In der Bachelorarbeit von LENTES<sup>[449]</sup> verfolgter Weg zur Darstellung der Diazocin-Schalteneinheit. Die Nitrierung des Tetraamids **185** verlief nicht regioselektiv. Bei der Reduktion des Isomerengemisches konnte die Bildung von Benzimidazolen beobachtet werden.

Durch die Umsetzung des Diamins **184** mit 2-Ethylhexanoylchlorid anstelle von Pivaloylchlorid sollte eine noch bessere Löslichkeit sowie eine höhere Regioselektivität der Nitrierung erreicht werden (**Abb. 9.10**). Während das erste Ziel erreicht wurde, konnte auch mit dem gemischten Tetraamid **219** nur ein Gemisch verschiedener Regioisomere der Dinitroverbindung **220** erhalten werden.

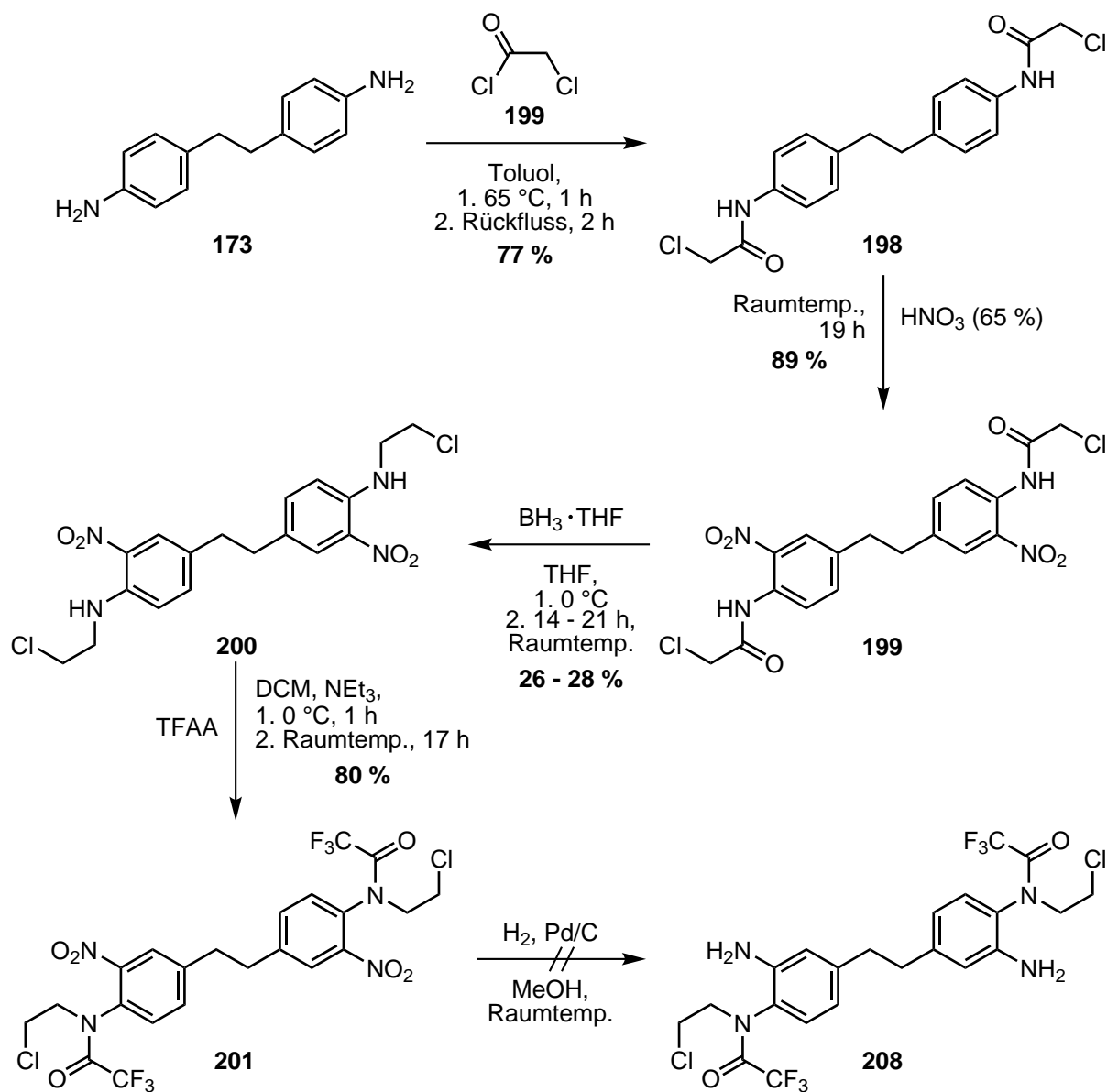


**Abb. 9.10:** Die Synthese des gemischten Tetraamids **219** gelang mit einer Ausbeute von 60 %. Die Verwendung des gemischten Amids **219** führte jedoch zu keiner verbesserten Regioselektivität bei der Nitrierung.

## 9.2.2 Paralleler Aufbau von Diazocin- und Rezeptoreinheit

Da es sowohl bei der Reduktion des Isomerengemisches des zweifach nitrierten Tetraamids **186** als auch bei der Entschützung von *ortho*-Diamiden zur Bildung von Benzimidazolen kommen kann, wurde ein Syntheseweg entwickelt, der auf dem parallelen Aufbau der Diazocin- und Rezeptoreinheiten beruht (**Abb. 9.11**). Im Gegensatz zu der Synthesestrategie über Tetraamide sollte durch die gezielte Kombination aus Amin- und Amidfunktionen eine höhere Selektivität bei der zweiten Nitrierung erreicht werden. Die Alternative über den gleichzeitigen Aufbau der Diazocineinheit zusammen mit den Bindungsstellen ermöglicht es, die Verwendung von vier Schutzgruppen sowie die Notwendigkeit einer vollständigen Entschützung zu einem Tetraamin zu umgehen. Diese Vorteile werden allerdings durch eine lange Syntheseroute erkauft. Auch in diesem Fall konnte auf das Ethylendianilin **173** als Ausgangsverbindung zurückgegriffen werden. Durch die Verwendung von Chloressigsäurechlorid (**50**) sollte der Aufbau der Rezeptoreinheiten ermöglicht werden. Nach der Nitrierung wurde diese Einheit reduziert und mit Trifluoressigsäureanhydrid geschützt. Das so erhaltene Bis-Trifluoracetamid **201** sollte schließlich zum Diamin **208** reduziert und weiter zu einem Amid umgesetzt werden. Die Trifluoracetyl-Schutzgruppen lassen sich bereits mit Kaliumcarbonat in Methanol abspalten. Dadurch ließe sich eine Kombination aus Amin- und Amid-Substitution erhalten, deren

dirigierende Effekte in saurem Medium eine höhere Regioselektivität bei der anschließenden Nitrierung ermöglichen. Anstelle des Diamins **208** wurden bei der Reduktion mit Wasserstoff an Palladium auf Aktivkohle allerdings Benzimidazole und Benzopiperazine erhalten.



**Abb. 9.11:** Beim Versuch des parallelen Aufbaus von Diazocin- und Rezeptoreinheit kam es bei der Reduktion des Bis-Trifluoracetamids **201** zur Bildung von Benzimidazolen und Benzopiperazinen.





## Ausblick

Im Rahmen der in dieser Arbeit verfolgten Synthesepäne fielen vier Punkte besonders auf, die Ansätze für weitere Optimierungen bieten:

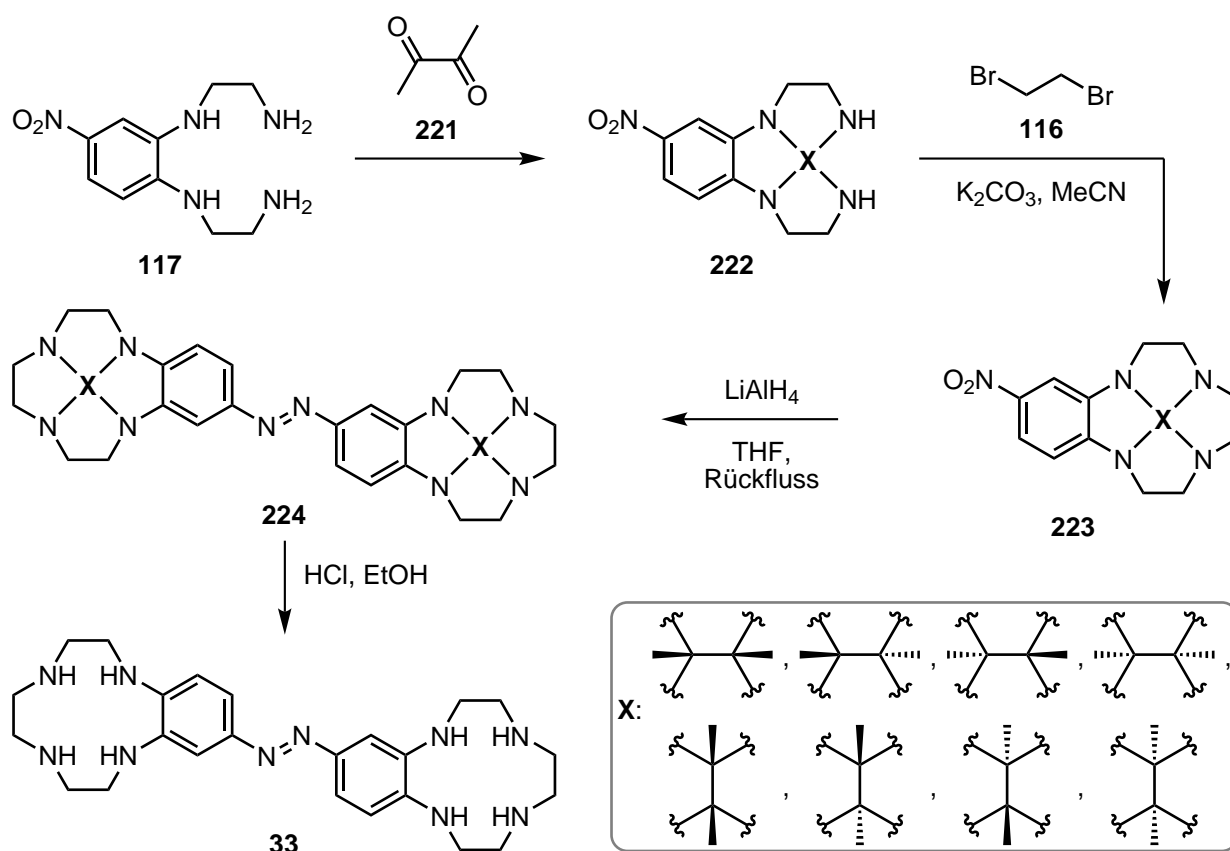
- Die relativ geringen Ausbeuten bei der Amidreduktion mit Boranen in Anwesenheit von Nitrogruppen durch die Konkurrenz von C–O- und C–N-Bindungsbruch.
- Die geringe Ausbeute bei der Bisaminal-Synthese.
- Die Bildung von Benzimidazolen und Benzopiperazin-Derivaten bei der Umsetzung von Verbindungen mit Aminen oder Amiden in *ortho*-Stellung zueinander.
- Eine geringe Selektivität der Nitrierung beim Aufbau des Diazocin-Grundgerüsts.

Das Auftreten der Spaltung der C–N-Bindung ist ungewöhnlich, da diese mit Boran-Komplexen in der Regel nicht beobachtet wird.<sup>[341,342]</sup> Eine noch höhere Selektivität der Reduktion könnte erzielt werden, wenn auf ein anderes Reduktionsmittel zurückgegriffen wird. Dafür bietet sich die Verwendung von Tetramethyldisiloxan mit katalytischen Mengen Tris(pentafluorphenyl)boran an.<sup>[510]</sup>

### 10.1 Azobisbenzocyclen (33) über Bisaminal mit Butandion (221)

Wie die Ergebnisse der Aminoalbildung des Bis-Chlorethylamins **103** mit Aceton zeigen, können sehr gute Ausbeuten bei der Aminoalbildung erhalten werden. Diese Ergebnisse zeigen das enorme Potential der Bisaminal-Methode, welches bei der Verwendung von 2,3-Hexandion (**132**) aufgrund der großen Produktvielfalt nicht ausgeschöpft werden konnte. Unter optimierten Bedingungen ist bei Verwendung von Butandion (**221**) eine deutlich bessere Ausbeute zu erwarten. Aufgrund der höheren Symmetrie von Butandion (**221**) im Vergleich zu 2,3-Hexandion (**132**) ist die Anzahl der möglichen Bisaminale **222** halb so groß, sofern keine dieser Spezies bevorzugt gebildet wird. Durch die Doppelfunktion als Templat für die Cyclisierung und als Schutzgruppe für den reduktiven Aufbau der Azogruppe, in Kombination mit einer relativ einfachen Entschüttung,<sup>[375,377]</sup> sind deutlich höhere Ausbeuten beim Aufbau der Benzocyclen-Einheit und eine erfolgreiche Synthese des Azobisbenzocyclens **33** zu erwarten

(s. **Abb. 10.1**). Geeignete Bedingungen für den Reduktionsschritt lassen sich zudem bereits mit dem leichter zugänglichen Aminoal 113 ausarbeiten.



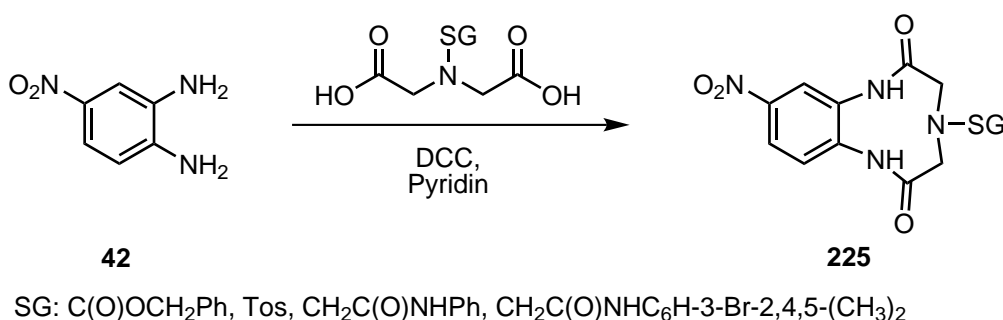
**Abb. 10.1:** Vorschlag einer Syntheseroute zum Rezeptor **33** unter Verwendung eines Bisaminals als Templat für die Ringschlussreaktion sowie als Schutzgruppe für den reduktiven Aufbau der Azogruppe.

## 10.2 Andere Metalltemplate zur Synthese von 12-Nitrobenzocyclen (37)

Im Gegensatz dazu ist ein allgemeingültiger Lösungsansatz zur Verhinderung der Bildung von Benzimidazolen und Benzopiperazinen nicht so einfach zu finden. Eine erweiterte Untersuchung der Cyclisierung des Bis-Chloracetamids **51** mit Ethylendiamin (**44**) ausgehend von den für das Li<sup>+</sup>-Templat optimierten Bedingungen mit einer Reihe weiterer Metallionen (vgl. **Abschnitt 4.6.5**) und Gegenionen könnte die Benzopiperazin-2-on-Bildung zurückdrängen und zu höheren Ausbeuten führen. Die Cyclisierung des acyclischen Tetraamins **117** mit Dibromethan (**116**) könnte ebenfalls mit weiteren Metallionen als Templat untersucht werden.

## 10.3 Templatgestützte Synthese von 9-Nitrobenzotriazacyclononan (41)

Im Gegensatz zur Amidkupplung von 4-Nitro-1,2-phenyldiamin (**42**) mit Ethylendiamindiessigsäure-Derivaten (vgl. **Abschnitt 4.2.2**) gibt es bei der Umsetzung mit DCC und Iminodiessigsäure-Derivaten<sup>[511]</sup> keine intramolekulare Konkurrenzreaktion zur Bildung von 9-Nitrobenzotriazacyclododecan-2,6-dion **225** (**Abb. 10.2**). Somit kann diese Methode einen Zugang zum Nitrobenzotriazacyclononan (**41**) über wenige Syntheseschritte ermöglichen.



**Abb. 10.2:** Mögliche Umsetzung von Nitrophenyldiamin (**42**) zum Nitrobenzotriazacyclononan-Dion **225** mit Iminodiessigsäure-Derivaten und DCC.

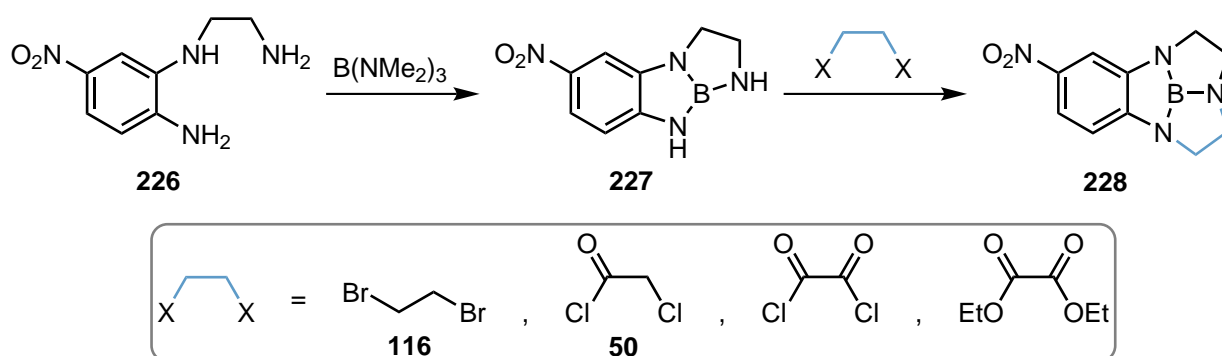
Ein alternativer Weg für die Darstellung von Nitrobenzotriazacyclononan (**41**) ausgehend vom Boc-Glycin-Derivat **121** ist ebenfalls denkbar. Durch die Entschützung und eine anschließende Reduktion des Amids kann das so erhaltene Triamin **226** als Ausgangsverbindung für die Cyclisierung dienen.

Um eine unerwünschte Sechsringbildung zu verhindern, muss das Triamin **226** geschützt werden. Die Umsetzung mit Dimethylacetalen von Amiden beziehungsweise mit Ortho-ameisensäuretriethylester<sup>[512–514]</sup> kann zur Bildung von Benzimidazolen oder Imidazolinen führen.<sup>[368,369,515]</sup> Eine Alternative wäre die Verwendung von Chloracetaldehyd, welche jedoch weitere Schutzgruppen und eine gute Nukleophilie aller Aminogruppen benötigt.<sup>[516,517]</sup>

Eine weitere Möglichkeit das Triamin **226** für die Cyclisierung und Reduktion zu schützen, könnte die Verwendung von Amin-Boran als Schutzgruppe und Templat sein (**Abb. 10.3**). So lassen sich Amine mit Tris(dimethylamin)boran zu den entsprechenden Amin-Boranen umsetzen. Mit dieser Methode erzielten CHUBURU *et al.*<sup>[344]</sup> eine selektive Monoalkylierung von Cyclen. Die Synthese verwandter Benzodiazaborole ist zudem bereits bekannt.<sup>[518]</sup> Im besten Fall kann das Amin-Boran **227** sogar direkt bei der Synthese des Triamins **226** erhalten werden. So bildeten sich bei der Reduktion der Amide **52** und **127** bereits Amin-Borane. In den entsprechenden Massenspektren ließen sich zudem vollständig chelatisierte Borane nachweisen (**Abschnitte 4.8.2** und **4.10.5**). Der größte Unsicherheitsfaktor in diesem

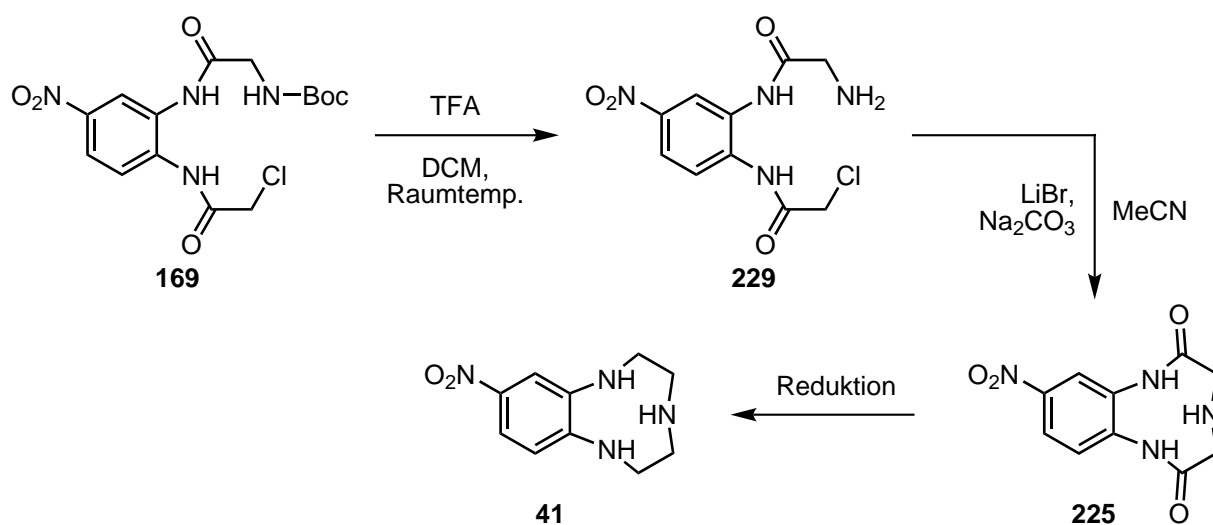
Syntheseplan ist somit die Reaktivität der Aminogruppe in *para*-Position zur Nitrogruppe bei der Umsetzung des Amin-Borans **227** mit Dibrommethan (**116**), Chloressigsäurechlorid (**50**) beziehungsweise Oxalylchlorid oder Oxalsäurediethylester. Zudem kann es nötig sein, für Bildung des Aminborans **227** sterisch anspruchsvolle Schutzgruppen zu verwenden.<sup>[519,520]</sup>

In Analogie dazu kann auch das gemischte Diamid **169** entschützt und reduziert werden, um schließlich in einer templatgestützten intramolekularen Cyclisierung zum Nitrobenzotriazacyclononan-Boran **228** umgesetzt zu werden.



**Abb. 10.3:** Vorschlag für die Cyclisierung des Triamins **226** unter Verwendung von Tris(dimethylamin)boran.

Bei der vorhergehenden Umsetzung des Mono-Boc-Glycin-Derivats **121** mit Chloressigsäurechlorid (**50**) kann die Ausbeute des gemischten Diamids **169** womöglich durch eine Variation der Reaktionsbedingungen verbessert werden. Dazu gehören besonders eine geringere Temperatur bei der Zugabe des Säurechlorids **50** sowie die Verwendung einer anderen Base, wie zum Beispiel Cäsiumcarbonat.<sup>[444–447]</sup> Das gemischte Diamid **169** lässt sich in wei-



**Abb. 10.4:** Vorschlag zur Umsetzung des gemischten Amids **169** zum Nitrobenzotriazacyclononan **41**.

teren Schritten entschützen, intramolekular zu 9-Nitrobenzotriazacyclononan-2,6-dion (**225**) umsetzen und schließlich zum Nitrobenzotriazacyclononan **41** reduzieren (**Abb. 10.4**). In der Cyclisierungsreaktion bietet sich der Einsatz von Lithiumbromid als Templat an.<sup>[302,303,521]</sup>

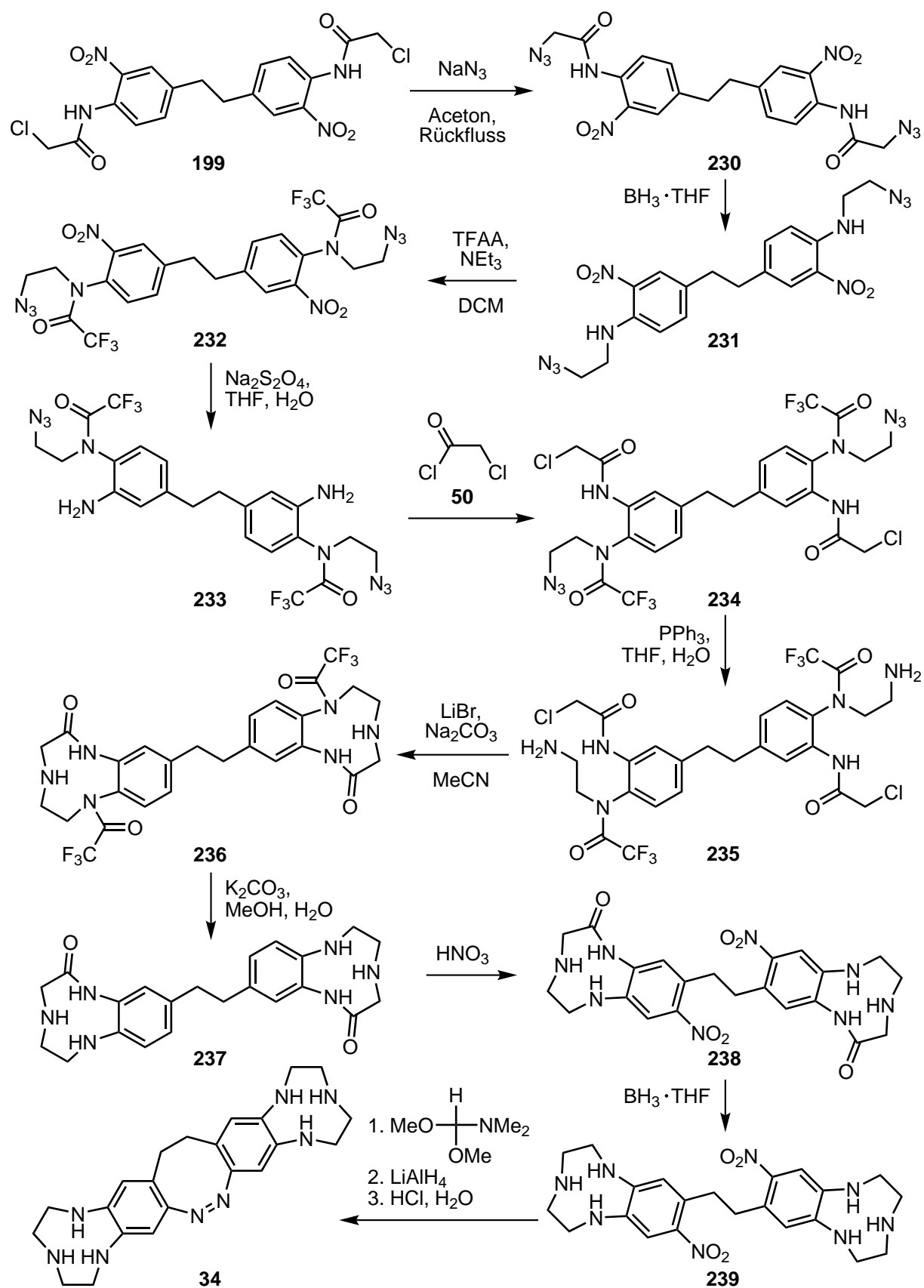
## 10.4 Selektive Nitrierung in der Diazocin-Synthese

Eine genaue Untersuchung zur Verhinderung der Benzimidazolbildung bei der Diazocin-Synthese kann erst erfolgen, wenn eine regioselektive Nitrierung der Tetraamide **185** und **189** erreicht wurde. Dies könnte durch die Verwendung von sterisch anspruchsvollen, in unpolaren organischen Lösungsmitteln löslichen Nitrierungsreagenzien geschehen.<sup>[522,523]</sup> Alternativ kann eine Nitrierung unter neutralen Bedingungen mit Silbernitrat und NBS in Acetonitril untersucht werden. In diesem Fall wird *N*-Succinimidylnitrat unter Fällung von Silberbromid als Nitrierungsreagenz gebildet.<sup>[524]</sup>

## 10.5 Paralleler Aufbau von Diazocin- und Rezeptoreinheiten

Die Umsetzung des Bis-Chloracetamids **199** zum Bis-Azidacetamid **230** und eine anschließende selektive Reduktion der Amide (vgl. **Abschnitt 4.10.5**) könnte die Bildung von Benzopiperazinen bei der Reduktion der Nitrogruppen des trifluoracetamidgeschützten Diamins **232** verhindern (**Abb. 10.5**). Gleichzeitig wird die geringe Reaktivität der Chloresthylreste durch die frühe Umsetzung umgangen. Die Reduktion der Dinitroverbindung **232** kann mit Natriumdithionit erfolgen.<sup>[525]</sup> Im Weiteren folgt eine Umsetzung des Diamins **233** mit Chloressigsäurechlorid (**50**). Je nach gewünschter Bindungseinheit kann die Reduktion der Azide<sup>[361,526]</sup> erfolgen oder das Bis-Chloracetamid **234** zuvor ebenfalls zum Azid umgesetzt werden. Für den Aufbau von Benzocyclen-Einheiten empfiehlt sich die gleichzeitige Reduktion von Azid und Amid (vgl. **Abschnitt 4.10.5**) nach der Entschützung des Trifluoracetamids und der zweiten Nitrierung (nicht gezeigt). In diesem Fall kann die Bisaminal-Methode (**Abb. 10.1**) zur Synthese des Rezeptors **36** eingesetzt werden.

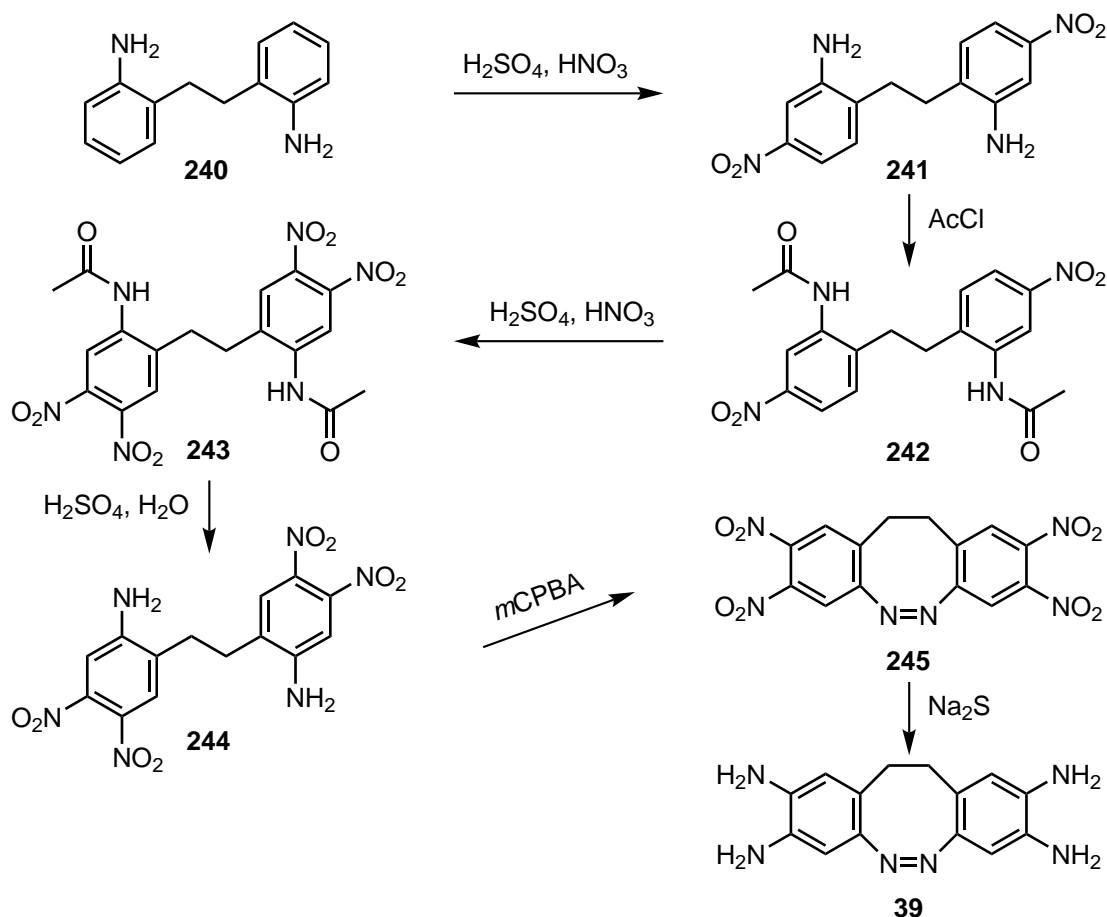
Für den Aufbau der TACN-Einheiten kann das Bis-Ethylamin **235** in einer intramolekularen Cyclisierung eingesetzt und anschließend entschützt werden. Die Amide des Nitrierungsprodukts **238** können im Anschluss reduziert werden. Die so erhaltenen TACN-Einheiten können mit *N,N*-Dimethylformamid-Dimethylacetal zu Orthoamiden umgesetzt werden,<sup>[512–514]</sup> woraufhin schließlich die Reduktion der Nitrogruppen unter Bildung der Azogruppe erfolgen kann (vgl. **Abschnitt 5.4**). Mit der Entschützung der Orthoamide<sup>[84,87,103,108,527–529]</sup> wird schließlich das freie Diazocin **34** erhalten.



**Abb. 10.5:** Vorschlag für verbesserten parallelen Aufbau von Diazocin- und TACN-Einheiten.

## 10.6 Aufbau von Tetraaminodiazocin (39) durch oxidativen Aufbau der Azogruppe

Der Aufbau von Tetraaminodiazocin (**39**) kann mit einer inzwischen in der Diazocin-Synthese etablierten Methode zum oxidativen Aufbau der Azogruppe<sup>[530–532]</sup> basierend auf der bekannten Synthese von 4,5-Dinitro-*o*-toluidin erfolgen (**Abb. 10.6**).



**Abb. 10.6:** Vorschlag zur Synthese von Tetraaminodiazocin **39** ausgehend von 2,2'-Ethyldianilin (**240**).

Analog zur Nitrierung von *o*-Toluidin<sup>[533,534]</sup> lässt sich 2,2'-Ethyldianilin (**240**) in *meta*-Position zur Aminogruppe nitrieren.<sup>[535,536]</sup> Die Dinitroverbindung **241** kann anschließend zum Amid **242** umgesetzt werden, welches in der Folge nach BRADY und WILLIAMS<sup>[533,534]</sup> nitriert werden kann. Aufgrund der höheren Anzahl möglicher Produkte im Vergleich zur Nitrierung des Toluidinderivats<sup>[537]</sup> muss mit einer aufwendigeren Aufreinigung der Tetranitroprodukte **243** und **244** gerechnet werden. Für ausreichende Ausbeuten wird ebenfalls mit großen Ansätzen gearbeitet werden müssen. Ein Umlagerung der Nebenprodukte nach MURPHY und RIDD<sup>[538]</sup> könnte die Ausbeute des Tetranitroethyldianilins **244** erhöhen.

Das Diamin **244** kann anschließend zum Tetranitrodiazocin **245** oxidiert werden.<sup>[530–532]</sup> Die Reduktion der Nitrogruppen kann mit Natriumsulfid beziehungsweise Natriumhydrogensulfid erfolgen, welche die Azogruppe nicht angreifen.<sup>[388,539,540]</sup> Das so erhaltene Tetraaminodiazocin **39** kann anschließend für den weiteren Aufbau der Rezeptoreinheiten verwendet werden.

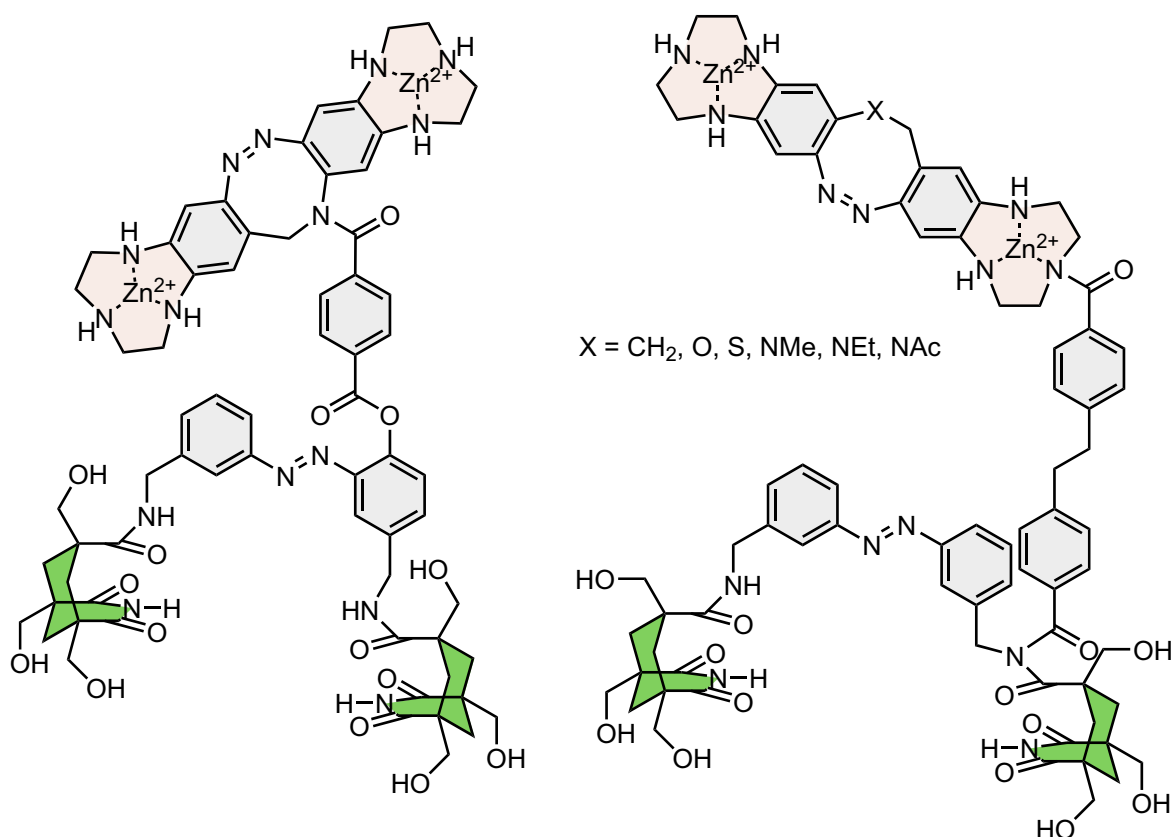
## 10.7 Molekulare Maschine zur Synthese von ATP

Durch die Kombination von zwei verschiedenen Bindungsstellen in einem photoschaltbaren Rezeptor kann eine hohe Substratspezifität und eine gezielte Synthese von Molekülen aus zwei unterschiedlichen Bausteinen erreicht werden. Eine solche Synthesemaschine wäre zum Beispiel für den Aufbau von ATP geeignet. WÜRTHNER und REBEK<sup>[232]</sup> nutzten für die Bindung von Adenosinderivaten (vgl. **Abschnitt 1.7**) Imide, welche jeweils über eine Carbazoleinheit verbrückt waren. Diese Einheiten binden den Adeninrest allerdings so stark, dass eine Produktinhibition des photoschaltbaren Templates beobachtet wurde.<sup>[232]</sup>

In der ATP-Synthase wird in der offenen Konformation sowohl die Phosphatbindungsstelle als auch die hydrophobe Bindungsstelle für den Adeninrest verformt,<sup>[541]</sup> um eine Produktinhibition zu verhindern (vgl. **Anhang B**). Eine Möglichkeit, dies zu erreichen, ist die Verwendung einer weiteren photoschaltbaren Einheit. Azobenzol (vgl. **Abschnitt 1.5.4**) sollte dafür ein geeigneter Kandidat sein. In der planaren *trans*-Konfiguration können analog zur Carbazol-Einheit  $\pi$ - $\pi$ -Wechselwirkungen mit dem Adeninrest ausgebildet werden. Durch *trans-cis*-Isomerisierung werden diese Wechselwirkungen unterbrochen.<sup>[542]</sup> Gleichzeitig verringert sich der Abstand der Imid-Einheiten, sodass ebenfalls die Wasserstoffbrückenbindungen gebrochen werden und sich neue, intramolekulare Wasserstoffbrückenbindungen ausbilden können.<sup>[543]</sup>

Ein hydroxysubstituiertes Derivat des carbazolbasierten Adenin-Rezeptors, kombiniert mit einer bicyclischen Guanidinium-Einheit, wurde bereits für die Bindung von Nukleotiden in Wasser verwendet.<sup>[544]</sup> Somit ist es naheliegend, den photoschaltbaren Adeninrezeptor mit einer Phosphatbindungsstelle zu verknüpfen, welche im idealen Abstand für die selektive Bindung von ADP angebracht wird. Ultimativ steht am Ende dieser Entwicklung eine Kombination aus dem photoschaltbaren Adenin-Rezeptor mit einem photoschaltbaren Phosphatrezeptor, um die Synthese von ATP zu ermöglichen. In **Abb. 10.7** sind zwei mögliche Beispiele für einen kombinierten photoschaltbaren Rezeptor dargestellt.



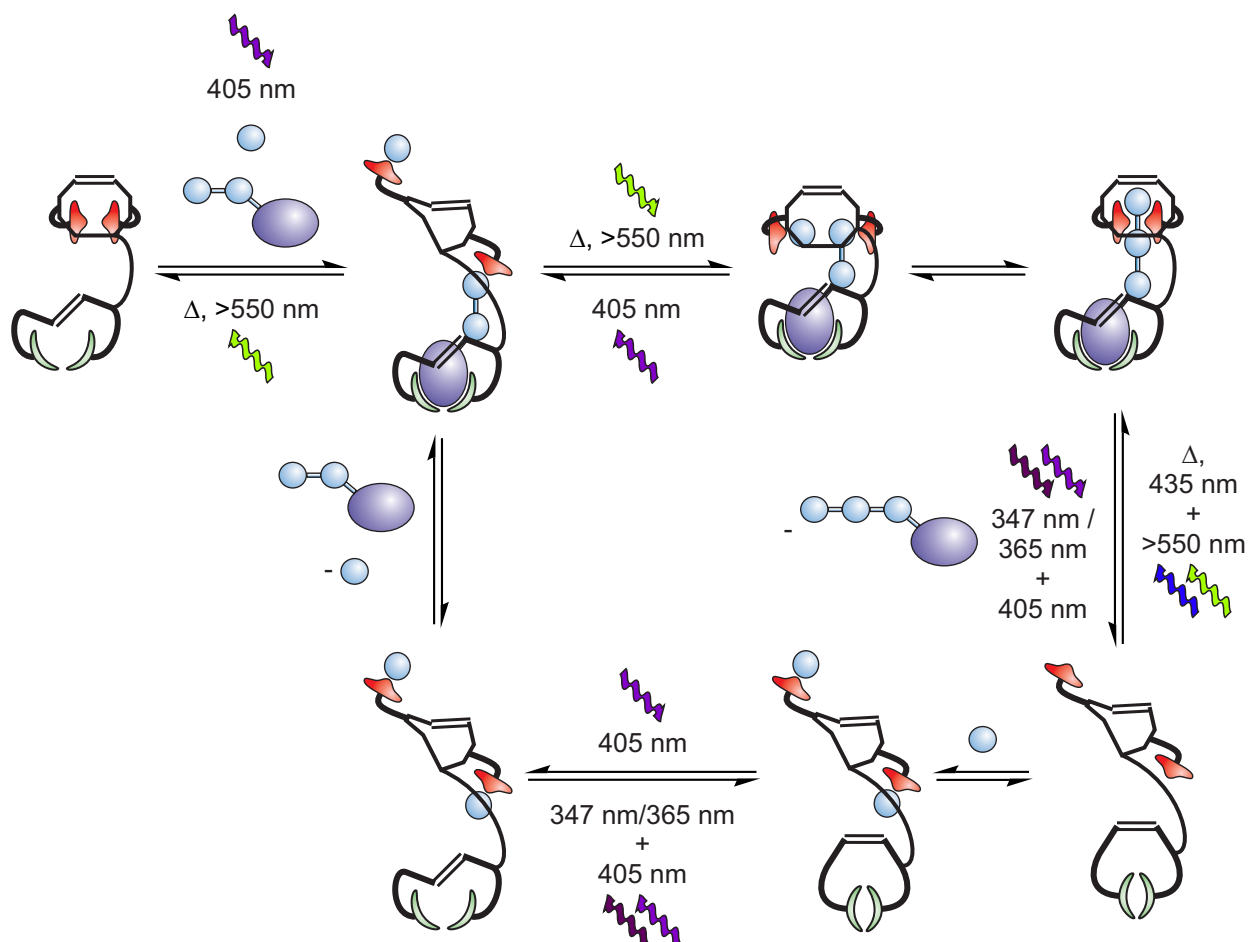


**Abb. 10.7:** Durch die Kombination zweier photoschaltbarer Rezeptoren lassen sich molekulare Synthesemaschinen entwickeln, die potentiell für die Synthese von ATP aus ADP und Phosphat geeignet sind. Dargestellt sind zwei Möglichkeiten zur Kombination einer photoschaltbaren Adenin-Bindungsstelle basierend auf Azobenzol mit einer Phosphatbindungsstelle basierend auf Diazocin.

In einem solchen kombinierten Rezeptor sind einige Punkte zu beachten. Die Schaltbarkeit der Photoschalter spielt eine entscheidende Rolle für die Funktionsfähigkeit. Eine zu starke Kopplung kann zum Verlust der Funktion einer photoschaltbaren Einheit führen.<sup>[545,546]</sup> Bei ungekoppelten Systemen sind eine ausreichende Trennung der Absorptionsbanden sowie der Unterschied in den Quantenausbeuten bei der verwendeten Wellenlänge von entscheidender Bedeutung.<sup>[545,546]</sup> Durch die gezielte Wahl der Photochrome und ihrer Kombination lassen sich jedoch beeindruckende Ergebnisse erzielen.<sup>[547,548]</sup>

In Bezug auf den kombinierten Rezeptor ist zudem zu prüfen, inwieweit die unterschiedlichen Rezeptoreinheiten gegenseitig wechselwirken. So sind Zink-Cyclene in der Lage, Thymin- und Uracil-Einheiten zu koordinieren,<sup>[67,81,238,549–551]</sup> während Zink-TACN-Einheiten eine Präferenz für Guanin-Derivate aufweisen, sofern die Bindung nicht primär von den Phosphatgruppen bestimmt wird.<sup>[84,552]</sup> Durch eine geeignete Wahl der Verbindung, insbesondere mit Blick auf den Abstand und die Flexibilität, könnte eine Koordination gezielt eingestellt oder aber verhindert werden.

Für die Phosphatkondensation ist die Verwendung des diazocinbasierten Rezeptors **34** mit Triazacyclononan-Einheiten naheliegend, sofern dieser nicht nur eine Kondensation von Vanadat sondern auch von Phosphat ermöglicht. Eine bessere Separation der Absorptionsbanden lässt sich durch die Verwendung von Hetero-Diazocinen erreichen.<sup>[213,553]</sup> Insbesondere *N*-Diazocine bieten ein bis ins rote beziehungsweise nahe Infrarot reichende  $n\pi^*$ -Bande<sup>[553]</sup> und somit einen breiten Bereich, in welchem Azobenzol nicht absorbiert.<sup>[189]</sup> Eine schematische Darstellung des antizipierten Katalysezyklus ist in **Abb. 10.8** gezeigt.



**Abb. 10.8:** Für die Synthese von ATP aus ADP und  $P_i$  mit einem Rezeptor bestehend aus photo-schaltbaren Rezeptoren für Adenin und  $P_i$  können die unterschiedlichen Absorptionswellenlängen und Quantenausbeuten genutzt werden. Durch Belichtung mit 405 nm lässt sich das Diazocin selektiv in die *trans*-Konfiguration schalten, wodurch der Rezeptor in der Lage ist,  $P_i$  und ADP zu binden. Die Rückisomerisierung kann thermisch oder mit Wellenlängen über 550 nm erfolgen. In der *cis*-Konfiguration kommt es zur spontanen Kondensation zu ATP und einer Umlagerung in die *side-on*-gebundene Konformation. Die Produktfreisetzung kann durch Belichtung mit 405 nm und entweder 347 nm oder 365 nm erfolgen. Nachdem neues  $P_i$  gebunden wurde, kann die Adenin-Bindungseinheit mit 405 nm in die *trans*-Konfiguration überführt werden. Die Bindung von ADP versetzt den Rezeptor in den Ausgangszustand für einen weiteren Katalysezyklus.

Heterodiazocine lassen sich mit Wellenlängen von 405 nm in die *trans*-Konfiguration überführen.<sup>[213,553]</sup> Bei dieser Wellenlänge ist die Absorption von *trans*-Azobenzol minimal.<sup>[189]</sup> Die Absorption von *cis*-Azobenzol ist im Bereich von 400–450 nm fast viermal so stark, wie die von *trans*-Azobenzol.<sup>[189]</sup> Da auch die Quantenausbeute der *cis-trans*-Isomerisierung von Azobenzol im Vergleich zur Quantenausbeute der *trans-cis*-Isomerisierung sehr hoch ist,<sup>[202]</sup> eignet sich diese Wellenlänge für die selektive *cis-trans*-Isomerisierung der Diazocin-Einheit.

Die Zugabe von Phosphat gefolgt von ADP führt zur Besetzung der Bindungsstellen. Mit Wellenlängen über 550 nm lässt sich das Diazocin selektiv in das *cis*-Isomer überführen. In dieser Konfiguration kommt es zur Kondensation von ADP mit Phosphat und einer anschließenden Umlagerung in die stabilere *side-on*-verbrückte Konformation. Die Produktfreisetzung ist besonders abhängig von den Schaltwellenlängen. Die Kombination zweier Wellenlängen kann in diesem Fall zum Erfolg führen.<sup>[547]</sup> Für ein Azobenzol in Kombination mit einem acylierten *N*-Diazocin deuten die Absorptionskoeffizienten und Quantenausbeuten auf die Möglichkeit der Verwendung von 347 nm oder 365 nm mit 405 nm.<sup>[189,202,553]</sup> Während die Adenin-Bindungsstelle in der *cis*-Konfiguration intramolekulare Wasserstoffbrückenbindungen ausbilden kann, steht das *trans*-Diazocin für die erneute Bindung von Phosphat zur Verfügung. Die *cis-trans*-Isomerisierung des Azobenzols mit 405 nm erlaubt schließlich die Koordination von ADP, woraufhin der Katalysezyklus erneut beginnen kann.

Ein Nachteil dieses Systems wird voraussichtlich die mangelnde Unterscheidung der Bindung von ADP und ATP sein. Dabei spielt nicht nur die Länge der Verbindung der beiden Rezeptoreinheiten eine Rolle. Idealerweise müsste dafür eine Phosphatbindungsstelle selektiv mit Phosphat besetzt werden, um die Bindung von ATP zu verhindern (vgl. **Anhang B**). Möglichkeiten, dies zu erreichen, sind die selektive Wechselwirkung einer Phosphatbindungsstelle mit einem weiteren Teil des Rezeptors im nicht-bindenden Zustand oder die Einführung einer weiteren schaltbaren Einheit, welche in der offenen Form eine Bindungsstelle koordinieren kann beziehungsweise deren Affinität zum Metallion beeinflusst.<sup>[163,214,554]</sup>



# Experimenteller Teil

## 11.1 Analytik

### 11.1.1 NMR-Spektroskopie

NMR-Spektren wurden auf Spektrometern der Bruker Corporation gemessen. Zu der jeweiligen Messung wurden vor der Auswertung die relevanten Parameter – Frequenz, Lösungsmittel, Temperatur und gegebenenfalls die zusätzliche Referenzverbindung – angegeben. Die für die Messungen verwendeten Spektrometer sind mit den jeweiligen Frequenzen in **Tab. 11.1** aufgeführt.

**Tab. 11.1:** NMR-Spektrometer und die für die jeweiligen Kerne verwendeten Frequenzen ( $\nu$ ).

Spektrometer	$\nu$ (MHz)			
	$^1\text{H}$	$^{13}\text{C}$	$^{11}\text{B}$	$^{19}\text{F}$
Bruker Avance 200	200.13	50.33	-	-
Bruker DRX 500	500.13	125.77	160.46	470.59
Bruker AvanceNeo 500	500.13	125.77	160.46	470.59
Bruker Avance 600	600.13	150.92	-	-

Die Messungen wurden in deuterierten Lösungsmitteln durchgeführt und die Spektren entweder auf das Referenzsignal des Lösungsmittels<sup>[555]</sup> oder einer internen beziehungsweise externen Referenzverbindung referenziert. Die Lösungsmittel wurden von den Firmen Deutero GmbH beziehungsweise Merck KGaA bezogen. In **Tab. 11.2** sind die verwendeten Lösungsmittel und Referenzverbindungen mit den zur Referenz verwendeten chemischen Verschiebungen ( $\delta$ ) angegeben.

**Tab. 11.2:** Deuterte Lösungsmittel und Referenzverbindungen mit den chemischen Verschiebungen ( $\delta$ ), die zur Referenzierung der jeweiligen Spektren verwendet wurden.

	$\delta$ (ppm)			
	$^1\text{H}$	$^{13}\text{C}$	$^{11}\text{B}$	$^{19}\text{F}$
$\text{CDCl}_3$	7.26	77.16	-	<sup>a</sup>
$\text{DMSO-d}_6$	2.50	39.52	<sup>a</sup>	<sup>a</sup>
$\text{CD}_3\text{CN}$	1.94	1.32	<sup>a</sup>	-
	-	(118.26)	-	-
TMS	0.00	0.00	-	-

<sup>a</sup> Spektrometereigene Referenzierung durch indirekte Referenzierung auf die Protonenfrequenz des verwendeten Lösungsmittels

Die Angabe der einzelnen Signale erfolgt sortiert nach den chemischen Verschiebungen ( $\delta$ ), beginnend mit dem am weitesten tieffeldverschobenen Signal. Den  $^1\text{H}$ -NMR-Signalen sind die Multiplizität, wo möglich die Kopplungskonstante(n) ( $^nJ_{x,y}$ ) unter Angabe der koppelnden Atome (x,y) und die Anzahl der Bindungen (n), die Anzahl der Protonen anhand der Integrale und die Position im Molekül zugeordnet. In **Tab. 11.3** sind die zur Angabe der Multiplizitäten verwendeten Abkürzungen aufgelistet. Bei breiten Signalen erfolgt die zusätzliche Angabe „br.“ vor der Multiplizität.

**Tab. 11.3:** In der  $^1\text{H}$ -NMR-Auswertung verwendete Abkürzungen und die zugehörige Bezeichnung für die Multiplizität der Signale.

Abkürzung	Multiplizität
s	Singulett
d	Dublett
dd	Dublett von Dubletts
ddd	Dublett von Dubletts von Dubletts
t	Triplett
dt	Dublett von Triplets
q	Quartett
quint.	Quintett
sext.	Sextett
sept.	Septett
m	Multipllett
$m_c$	zentrosymmetrisches Multipllett

Den  $^{13}\text{C}$ -NMR-Signalen ist die Anzahl der direkt gebundenen Protonen, die Anzahl der zum Signal beitragenden Kohlenstoffatome sowie die Position im Molekül zugeordnet. Die Angabe der Anzahl der Protonen am jeweiligen Kohlenstoffatom erfolgt wie in **Tab. 11.4** aufgeführt.

**Tab. 11.4:** In der  $^{13}\text{C}$ -NMR-Auswertung verwendete Abkürzungen für die Substitution der Kohlenstoffatome und die zugehörige Bezeichnung.

Abkürzung	Anzahl Protonen	Bezeichnung
$\text{CH}_3$	3	primär
$\text{CH}_2$	2	sekundär
$\text{CH}$	1	tertiär
$\text{C}_q$	0	quartär

Um die Zuordnung der Signale zu erleichtern, wurden zweidimensionale  $^1\text{H}$ – $^1\text{H}$ -COSY-,  $^1\text{H}$ – $^{13}\text{C}$ -HSQC- und  $^1\text{H}$ – $^{13}\text{C}$ -HMBC-Spektren aufgenommen. Bei Bedarf wurden zusätzlich NMR-Spektren von Heteroatomen ( $^{11}\text{B}$ ,  $^{19}\text{F}$ ) gemessen. In einigen Fällen wurde zusätzlich ein  $^1\text{H}$ – $^{15}\text{N}$ -HMBC-Spektrum herangezogen.

### 11.1.2 Massenspektrometrie

In Abhängigkeit der Beschaffenheit der jeweiligen Verbindung wurde ein Massenspektrum mit der entsprechenden Ionisierungsmethode an einem der in **Tab. 11.5** aufgeführten Massenspektrometer aufgenommen. Spektrometer, an denen hochaufgelöste Massenspektren gemessen wurden, werden bei der Ionisationsmethode zusätzlich mit einem (HR) gekennzeichnet.

**Tab. 11.5:** Im Rahmen dieser Arbeit verwendete Ionisierungsmethoden und Massenspektrometer. Geräte, an denen hochaufgelöste Massenspektren aufgenommen wurden, sind mit der Anmerkung (HR) bei der Ionisationsmethode gekennzeichnet.

Ionisation	Massenspektrometer	Hersteller
EI (HR)	AccuTOF GCv 4G	JEOL (Germany) GmbH
ESI (HR)	Q Exactive™ Quadrupol-Orbitrap™	Thermo Fisher Scientific Inc.
ESI	Mariner™ Biospectrometry™ Workstation	Applied Biosystems™
MALDI	Biflex™ III	Bruker Daltonics

EI-Spektren wurden bei 70 eV gemessen. MALDI-TOF-Spektren wurden bei einer Beschleunigungsspannung von 19 kV gemessen. Die Wellenlänge des zur Ionisation verwendeten

Lasers betrug 337 nm. Als Matrix wurde 4-Chlor- $\alpha$ -cyanozimtsäure (Cl-CCA) verwendet. Die Angabe der Signalintensitäten erfolgt in Prozent, referenziert auf den Basispeak (100 %).

### 11.1.3 Infrarotspektroskopie

IR-Spektren wurden an einem Spectrum 100 FT-IR Spektrometer der Firma PerkinElmer Inc. mit einer MKII Golden-Gate™ A531-G Single-Reflection Diamond ATR-Einheit der Firma Specac Limited gemessen. Für die Auswertung der Spektren wurden folgende Abkürzungen für die Stärke und Form der Signale verwendet:

**Tab. 11.6:** In der IR-Auswertung verwendete Abkürzungen der Signalintensität und Form der Signale.

Abkürzung	Bezeichnung
w	schwach (weak)
m	mittel (medium)
s	stark (strong)
br.	breit (broad)

### 11.1.4 Schmelzpunkte

Schmelzpunkte wurden in einseitig geöffneten Schmelzpunktröhrchen am Messgerät Melting Point M-560 der Firma Büchi Labortechnik GmbH gemessen und unkorrigiert übernommen.

### 11.1.5 Chromatographie

#### Dünnschichtchromatographie

Die Dünnschichtchromatographie wurde in einer mit einem Stück Filterpapier ausgekleideten DC-Kammer durchgeführt. Es wurden beschichtete Aluminium- (ALUGRAM®) beziehungsweise Polyesterfolien (POLYGRAM®) der Sorte SIL G/UV<sub>254</sub> beziehungsweise Alox N/UV<sub>254</sub> der Macherey-Nagel GmbH & Co. KG verwendet. Die Identifikation erfolgte sowohl über sichtbare Farben als auch mittels einer UV-Lampe der Firma CAMAG Chemie-Erzeugnisse & Adsorptionstechnik AG & Co. GmbH bei 254 nm beziehungsweise 366 nm.

#### Säulenchromatographie

Säulenchromatographien mit Kieselgel als stationärer Phase wurden mit Kieselgel der Firma Merck KGaA (Korngröße 0.040–0.063 mm) durchgeführt. Neutrales Aluminiumoxid als stationäre Phase wurde in Form von Aluminiumoxid 90 neutral der Macherey-Nagel GmbH &



Co. KG verwendet. Flash-Chromatographie mit Glassäulen wurde durch die Verwendung einer Membranpumpe der Firma SCHEGO Schemel & Goetz GmbH & Co KG durchgeführt.

## 11.2 Methoden

### 11.2.1 Allgemeine Arbeitsmethoden

Reaktionen bei Raumtemperatur wurden zwischen 15 °C und 25 °C durchgeführt, unter der Annahme, dass kein besonderer Einfluss auf die Reaktion vorlag. Lösungsmittel wurden bei Bedarf durch Destillation unter vermindertem Druck an einem Rotationsverdampfer aufgereinigt.

### 11.2.2 Arbeiten unter Schutzgas

Arbeiten mit luft- oder wasserempfindlichen Verbindungen wurden unter Stickstoffatmosphäre durchgeführt. Bei Reaktionen mit wasserempfindlichen Reagenzien oder Reaktanden wurde die Apparatur mehrmals im Vakuum ausgeheizt und mit Stickstoff geflutet. Lösungsmittel wurden entweder trocken erworben (s. **Abschnitt 11.3**) und ohne weitere Aufreinigung eingesetzt oder, wie in **Abschnitt 11.2.3** beschrieben, getrocknet. Feste, feuchtigkeitsziehende Reagenzien wurden vor der Verwendung getrocknet und im Stickstoffgegenstrom hinzugegeben. Trockene Lösungsmittel, flüssige Reagenzien oder Reaktanden beziehungsweise deren Lösungen wurden mit einer Spritze über ein Septum zugegeben.

### 11.2.3 Trocknung von Lösungsmitteln

Tetrahydrofuran wurde an einer PureSolv MD 5 Trocknungsanlage der Firma Inert Corporation beziehungsweise an einer Umlaufapparatur über Natrium (Indikator: Benzophenon) getrocknet. Toluol wurde an einer Umlaufapparatur über Natrium getrocknet. Dichlormethan und Acetonitril wurden an einer Umlaufapparatur über  $\text{CaH}_2$  getrocknet. Aceton wurde entweder an einer Umlaufapparatur über  $\text{P}_2\text{O}_5$  oder über Molekularsieb (3 Å) getrocknet und direkt verwendet. Bei Bedarf wurden die Lösungsmittel mit gängigen Mitteln vorgetrocknet.

### 11.2.4 Ultraschall

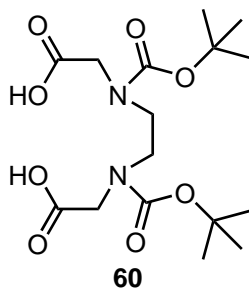
Reaktionen im Ultraschall wurden in einem Ultraschall-Kompaktgerät SONOREX SUPER RK 255 H der Firma Bandelin electronic GmbH & Co. KG durchgeführt.

## 11.3 Chemikalien

Sofern nicht anders vermerkt, wurden alle verwendeten Lösungsmittel und Chemikalien dem Laborbestand entnommen oder kommerziell erworben und ohne weitere Aufreinigung verwendet. Diethylether wurde über Kaliumhydroxid gelagert. Verdünnte Säuren wurden aus den konzentrierten Lösungen hergestellt und entweder frisch angesetzt oder dem Laborbestand entnommen. Lösungen von Natriumhydroxid wurden direkt aus dem Feststoff oder aus konzentrierteren Lösungen hergestellt, die dem Laborbestand entnommen wurden. Gesättigte Lösungen von Natriumchlorid, Natriumcarbonat und Natriumhydrogencarbonat wurden aus den Salzen hergestellt. Die in **Abschnitt 11.4** beschriebenen Synthesen (**Abschnitt 11.4**) verwendeten Chemikalien und Hersteller sind im **Chemikalienverzeichnis** aufgeführt.

## 11.4 Synthesen

### 11.4.1 Synthese von *N,N'*-Di(*tert*-butyloxycarbonyl)ethylen-diamin-*N,N'*-diessigsäure (60)



In 25 mL Wasser wurden 4.20 mL (30.1 mmol) Triethylamin und 441 mg (2.50 mmol) Ethylen-diamindiessigsäure (**57**) gelöst. 2.20 g (10.1 mmol) flüssiges Di-*tert*-butyldicarbonat wurden hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 19 h bei 25 °C gerührt. Anschließend wurde das Gemisch unter Gasentwicklung in eine Lösung aus 5 mL Salzsäure und 50 mL Wasser in 50 mL Eis gegeben und für 30 min gerührt. Dabei bildete sich ein Schaum, welcher beim extrahieren mit dreimal je 100 mL Ethylacetat in Lösung ging. Die vereinigten org. Phasen wurden mit 100 mL gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Es wurde ein weißer Feststoff erhalten.

**Ausb.:** 897 mg (2.38 mmol, 95 %)

**Lit.:** 74 %.<sup>[264]</sup>

**Smp.:** 148 °C

**Lit.:** k. A.<sup>[264]</sup>

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 343.0 K):  $\delta$  = 12.28 (br. s, 2 H,  $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ ), 3.84 (s, 4 H,  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ ), 3.32 (s, 4 H,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ), 1.39 (br. s, 18 H,  $-\text{CH}_3$ ) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 343.1 K):  $\delta$  = 170.7 (*C*<sub>q</sub>, 2 C,  $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ ), 154.5 (*C*<sub>q</sub>, 2 C,  $-\text{NC}(\text{O})\text{O}-$ ), 78.7 (*C*<sub>q</sub>, 2 C,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 48.5 (*CH*<sub>2</sub>, 2 C,  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ ), 45.7 (*CH*<sub>2</sub>, 2 C,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ), 27.6 (*CH*<sub>3</sub>, 6 C,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ) ppm.

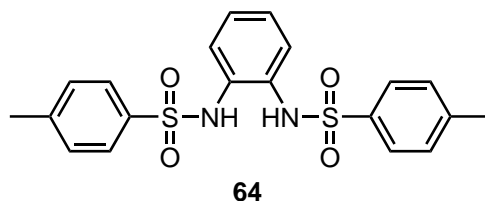
**HRMS** (ESI+, *C*<sub>16</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub> + H<sup>+</sup>):  $\frac{m}{z}$  = ber.: 377.191 84, gem.: 377.191 74,  $\Delta$  = -0.27 ppm.

**HRMS** (ESI+, *C*<sub>16</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub> + Na<sup>+</sup>):  $\frac{m}{z}$  = ber.: 399.173 79, gem.: 399.173 81,  $\Delta$  = 0.06 ppm.

**HRMS** (ESI-, *C*<sub>16</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub><sup>-</sup>):  $\frac{m}{z}$  = ber.: 375.177 29, gem.: 375.177 51,  $\Delta$  = 0.6 ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3009 (w), 2984 (m), 2972 (w), 2941 (w), 2926 (w), 1750 (w), 1734 (m), 1706 (s), 1692 (s), 1477 (m), 1459 (m), 1415 (s), 1379 (m), 1367 (m), 1359 (m), 1299 (m), 1259 (m), 1227 (s), 1174 (s), 1152 (s), 1125 (s), 1040 (w), 1028 (w), 988 (m), 982 (m), 963 (m), 946 (m), 893 (w), 854 (s), 776 (s), 761 (s), 714 (w), 660 (s), 649 (m), 575 (m), 500 (w), 494 (w), 475 (w), 461 (m), 449 (w), 440 (w), 421 (m), 415 (m), 405 (m) cm<sup>-1</sup>.

### 11.4.2 Synthese von *N,N'*-(1,2-Phenylen)bis(toluol-4-sulfonamid) (**64**)



2.01 g (18.6 mmol) 1,2-Phenylendiamin (**63**) wurden in 20 mL Pyridin gelöst und auf 0 °C gekühlt. Zu der kalten Lösung wurden 7.76 g (40.7 mmol) *p*-Toluolsulfonsäurechlorid in 30 mL Pyridin hinzugegeben. Nach beendeter Zugabe wurde das Eisbad entfernt und 21 h bei Raumtemp. gerührt. Die rote Lösung wurde auf ein Gemisch aus 200 mL Eiswasser und 52 mL konz. Salzsäure gegeben. Der dabei ausgefallene rote Feststoff wurde abfiltriert, mit wenig Wasser gewaschen und getrocknet. Nach mehrfacher Umkristallisation aus Ethanol, Ethanol-Wasser-Gemischen sowie Methanol wurden farblose bis leicht bräunliche Kristalle erhalten.

**Ausb.:** 4.07 g (9.76 mmol, 53 %)

**Lit.:** 97 %, <sup>[275]</sup> 85 %. <sup>[276]</sup>

**Smp.:** 204 °C

**Lit.:** 240 °C (Zersetzung), <sup>[275]</sup> 202–203 °C. <sup>[276]</sup>

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 298.0 K):  $\delta$  = 9.27 (s, 2 H,  $-\text{NH}-$ ), 7.61–7.56 (m, 4 H, *Ts*-2-*H*, *Ts*-6-*H*), 7.36–7.32 (m, 4 H, *Ts*-3-*H*, *Ts*-5-*H*), 6.98 (s, 4 H, 3-*H*, 4-*H*, 5-*H*, 6-*H*), 2.35 (s, 6 H,  $-\text{CH}_3$ ) ppm.

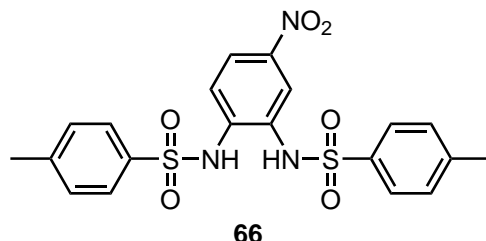
**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 298.0 K):  $\delta$  = 143.71 (*C*<sub>q</sub>, 2 C, *TsC*-1), 136.08 (*C*<sub>q</sub>, 2 C, *TsC*-4), 129.76 (CH, 4 C, *TsC*-3, *TsC*-5), 129.70 (*C*<sub>q</sub>, 2 C, *C*-1, *C*-2), 126.95 (CH, 4 C, *TsC*-2, *TsC*-6), 125.90 (CH, 2 C, *C*-4, *C*-5), 123.40 (CH, 2 C, *C*-3, *C*-6), 21.04 (CH<sub>3</sub>, 2 C,  $-\text{CH}_3$ ) ppm.

**MS** (EI, 70 eV):  $\frac{m}{z}$  (%) = 416.08 (9, [*M*]<sup>+</sup>), 261.07 (81, [*M* – C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S]<sup>+</sup>), 182.08 (24, [C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>]<sup>+</sup>), 155.02 (30, [C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S]<sup>+</sup>), 139.02 (15, [C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>OS]<sup>+</sup>), 106.05 (10, [C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub>]<sup>+</sup>), 91.05 (100, [C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>]<sup>+</sup>).

**HRMS** (EI, 70 eV, C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>):  $\frac{m}{z}$  = ber.: 416.086 45, gem.: 416.086 89,  $\Delta$  = 1.06 ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3316 (w), 3220 (w), 1596 (w), 1498 (m), 1473 (w), 1446 (w), 1414 (m), 1393 (m), 1377 (w), 1324 (s), 1303 (m), 1292 (m), 1278 (m), 1250 (m), 1201 (w), 1185 (w), 1146 (s), 1119 (m), 1105 (m), 1087 (s), 1038 (w), 1017 (w), 990 (w), 951 (m), 936 (m), 915 (m), 868 (w), 835 (m), 809 (s), 761 (s), 719 (m), 703 (m), 661 (s), 641 (m), 630 (m), 563 (s), 552 (s), 543 (s), 527 (s), 501 (s), 493 (m), 461 (s), 439 (m), 421 (m), 405 (m) cm<sup>–1</sup>.

## 11.4.3 Synthese von

***N,N'*-(4-Nitro-1,2-phenylen)bis(toluol-4-sulfonamid) (66)**

2.01 g (13.1 mmol) 4-Nitro-1,2-phenyldiamin (**42**) wurden in 15 mL Pyridin unter Rückfluss gerührt. 9.94 g (52.1 mmol) *p*-Toluolsulfonsäurechlorid wurden zugegeben und für 2.5 h weiter gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemp. abkühlen lassen und auf 100 mL Salzsäure (5 M) gegeben. Der so erhaltene Feststoff wurde abfiltriert, mit jeweils 50 mL Salzsäure (5 M) und Wasser gewaschen. Nach Umkristallisation aus Essigsäure wurde der gelbe Feststoff mit Wasser gewaschen und i. Vak. getrocknet.

**Ausb.:** 3.65 g (7.92 mmol, 60 %)

**Lit.:** 36 %, <sup>[278]</sup> 95 %. <sup>[276]</sup>

**Smp.:** 214 °C

**Lit.:** 220–221 °C, <sup>[278]</sup> 209–210 °C. <sup>[276]</sup>

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 299.9 K):  $\delta$  = 9.97 (br. s, 2 H,  $-NHTs$ ), 7.92 (dd,  $^3J_{5,6}$  = 9.1 Hz,  $^4J_{5,3}$  = 2.6 Hz, 1 H, 5-*H*), 7.81 (d,  $^4J_{3,5}$  = 2.6 Hz, 1 H, 3-*H*), 7.71 (d,  $^3J_{Ts-2,Ts-3}$  =  $^3J_{Ts-6,Ts-5}$  = 8.2 Hz, 2 H, *Ts*-2-*H*, *Ts*-6-*H*), 7.61 (d,  $^3J_{Ts-2',Ts-3'} = ^3J_{Ts-6',Ts-5'} = 8.2$  Hz, 2 H, *Ts*-2'-*H*, *Ts*-6'-*H*), 7.40–7.34 (m, 5 H, 6-*H*, *Ts*-3-*H*, *Ts*-5-*H*, *Ts*-3'-*H*, *Ts*-5'-*H*), 2.36 (s, 6 H,  $-CH_3$ ) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 299.8 K):  $\delta$  = 144.29 (C<sub>q</sub>, 1 C, *TsC*-4), 144.06 (C<sub>q</sub>, 1 C, *TsC*-4'), 142.47 (C<sub>q</sub>, 1 C, *C*-4), 137.06 (C<sub>q</sub>, 1 C, *C*-1), 135.76 (C<sub>q</sub>, 1 C, *TsC*-1), 135.69 (C<sub>q</sub>, 1 C, *TsC*-1'), 129.96 (CH, 2 C, *TsC*-3, *TsC*-5), 129.89 (CH, 2 C, *TsC*-3', *TsC*-5'), 127.04 (C<sub>q</sub>, 1 C, *C*-2), 126.99 (CH, 2 C, *TsC*-2, *TsC*-6), 126.91 (CH, 2 C, *TsC*-2', *TsC*-6'), 121.66 (CH, 1 C, *C*-5), 119.24 (CH, 1 C, *C*-6), 119.07 (CH, 1 C, *C*-3), 21.00 (CH<sub>3</sub>, 2 C,  $-CH_3$ ) ppm.<sup>1</sup>

**MS** (EI, 70 eV):  $\frac{m}{z}$  (%) = 461.06 (5, [M]<sup>+</sup>), 306.05 (33, [M – C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S]<sup>+</sup>), 261.06 (3, [M – C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S – NO<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup>), 155.01 (50, [C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S]<sup>+</sup>), 152.04 (9, [M – 2 C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S + H]<sup>+</sup>), 139.02 (5, [C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>OS]<sup>+</sup>), 105.04 (4, [C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>N<sub>2</sub>]<sup>+</sup>), 94.05 (4, [C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>N]<sup>+</sup>), 91.05 (100, [C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>]<sup>+</sup>).

**HRMS** (EI, 70 eV, C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub>):  $\frac{m}{z}$  = ber.: 461.071 53, gem.: 461.071 64,  $\Delta$  = 0.24 ppm.

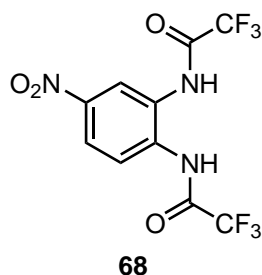
**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3240 (m), 1590 (m), 1521 (m), 1493 (m), 1450 (w), 1417 (w), 1395 (m), 1336 (s), 1305 (w), 1295 (m), 1280 (m), 1249 (w), 1212 (w), 1185 (w), 1162 (s), 1136 (m), 1085 (s), 1034 (w), 1018 (w), 959 (m), 913 (m), 898 (m), 869 (m), 844 (m), 816 (m), 792 (m), 746 (m),

<sup>1</sup> Die Zuordnung der Signale *TsC*-1, *TsC*-3 und *TsC*-5 beziehungsweise *TsC*-1', *TsC*-3' und *TsC*-5' zur jeweiligen Tosylgruppe erfolgte aufgrund der Verschiebung.

724 (m), 686 (s), 672. (s), 664 (s), 601 (m), 564 (s), 543 (s), 495 (m), 480 (w), 458 (m), 443 (w), 426 (w), 409 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 11.4.4 Synthese von

#### *N,N'*-(4-Nitro-1,2-phenylen)bis(2,2,2-trifluoracetamid) (**68**)



##### Synthese unter Rückfluss

1.00 g (6.53 mmol) 4-Nitro-1,2-phenylendiamin (**42**) wurden in 12 mL trockenem Toluol suspendiert. Bei Raumtemp. wurden 2.30 mL (16.3 mmol) Trifluoressigsäureanhydrid über 10 min tropfenweise hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 2 h unter Rückfluss gerührt. Nach dem abkühlen auf Raumtemp. wurden 30 mL Wasser zugegeben. Der Feststoff wurde abfiltriert, mit kaltem Wasser gewaschen, getrocknet und zweimal aus Toluol umkristallisiert. Es wurde ein braun-weißer Feststoff erhalten, der i. Vak. getrocknet wurde.

**Ausb.:** 879 mg (2.55 mmol, 39 %)

**Lit.:** 60 %.<sup>[285]</sup>

##### Synthese im Ultraschallbad

1.00 g (6.54 mmol) 4-Nitro-1,2-phenylendiamin (**42**) wurden in 6.5 mL trockenem Tetrahydrofuran vorgelegt. Bei Raumtemp. wurden 2.31 mL (16.4 mmol) Trifluoressigsäureanhydrid tropfenweise zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 3 min bei 25 °C im Ultraschallbad beschallt. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt und der Rückstand zweimal aus Toluol umkristallisiert, abfiltriert und mit kaltem Wasser gewaschen. Es wurde ein weißer Feststoff erhalten, der i. Vak. getrocknet wurde.

**Ausb.:** 1.34 g (3.88 mmol, 59 %)

**Lit.:** 94 %.<sup>[286]</sup>

**Smp.:** 118.5 °C

**Lit.:** 102–112 °C.<sup>[285]</sup>

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, DMSO- $d_6$ , 298.0 K, TMS):  $\delta$  = 11.39 (s, 1 H,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{CF}_3$ ), 11.33 (s, 1 H,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{CF}_3$ ), 8.37 (d,  $^4J_{3,5}$  = 2.6 Hz, 1 H, 3-*H*), 8.25 (dd,  $^4J_{5,3}$  = 2.6 Hz,  $^3J_{5,6}$  = 8.9 Hz, 1 H, 5-*H*), 7.80 (d,  $^3J_{6,5}$  = 8.9 Hz, 1 H, 6-*H*) ppm.

**$^{13}\text{C}$ -NMR** (125 MHz, DMSO- $d_6$ , 298.0 K):  $\delta$  = 155.31 ( $\text{C}_q$ ,  $^2J_{\text{C,F}} = 38$  Hz, 1 C,  $-\text{C}(\text{O})\text{CF}_3$ ), 155.13 ( $\text{C}_q$ ,  $^2J_{\text{C,F}} = 38$  Hz, 1 C,  $-\text{C}(\text{O})\text{CF}_3$ ), 145.40 ( $\text{C}_q$ , 1 C,  $C$ -4), 135.69 ( $\text{C}_q$ , 1 C,  $C$ -1), 130.18 ( $\text{C}_q$ , 1 C,  $C$ -2), 127.73 (CH, 1 C,  $C$ -6), 122.37 (CH, 1 C,  $C$ -5), 122.26 (CH, 1 C,  $C$ -3), 115.74 ( $\text{C}_q$ ,  $^1J_{\text{C,F}} = 288$  Hz, 1 C,  $-\text{CF}_3$ ), 115.69 ( $\text{C}_q$ ,  $^1J_{\text{C,F}} = 288$  Hz, 1 C,  $-\text{CF}_3$ ) ppm.

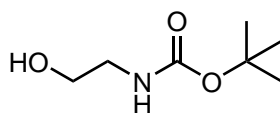
**$^{19}\text{F}$ -NMR** (470 MHz, DMSO- $d_6$ , 298.0 K):  $\delta$  =  $-73.54$ ,  $-73.57$  ppm.

**MS** (EI, 70 eV):  $\frac{m}{z}$  (%) = 345.01 (19,  $[\text{M}]^+$ ), 276.02 (100,  $[\text{M} - \text{CF}_3]^+$ ), 258.01 (18,  $[\text{M} - \text{H}_2\text{O} - \text{CF}_3]^+$ ), 248.02 (4,  $[\text{M} - \text{C}(\text{O})\text{CF}_3]^+$ ), 232.03 (10,  $[\text{M} - \text{C}(\text{O})\text{CF}_3 - \text{H}_2\text{O} + 2\text{H}]^+$ ), 230.02 (9,  $[\text{C}_8\text{H}_3\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2]^+$ ), 229.02 (4,  $[\text{C}_9\text{H}_4\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2]^+$ ), 228.02 (4,  $[\text{C}_8\text{H}_4\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3]^+$ ), 202.03 (20,  $[\text{C}_{\text{H}_5}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}]^+$ ), 182.02 (5,  $[\text{C}_8\text{H}_4\text{F}_2\text{N}_2\text{O}]^+$ ), 179.03 (18,  $[\text{C}_7\text{H}_5\text{N}_3\text{O}_3]^+$ ), 173.03 (5,  $[\text{C}_7\text{H}_4\text{F}_3\text{N}_2]^+$ ), 161.03 (4,  $[\text{C}_8\text{H}_5\text{N}_2\text{O}_2]^+$ ), 149.03 (11,  $[\text{C}_7\text{H}_5\text{N}_2\text{O}_2]^+$ ), 133.04 (17,  $[\text{C}_7\text{H}_5\text{N}_2\text{O}]^+$ ), 121.04 (4,  $[\text{C}_6\text{H}_5\text{N}_2\text{O}]^+$ ), 105.04 (23,  $[\text{C}_6\text{H}_5\text{N}_2]^+$ ), 96.99 (3,  $[\text{C}_2\text{F}_3\text{O}]^+$ ).

**HRMS** (EI, 70 eV,  $\text{C}_{10}\text{H}_5\text{F}_6\text{N}_3\text{O}_4$ ):  $\frac{m}{z}$  = ber.: 345.018 42, gem.: 345.018 40,  $\Delta$  =  $-0.07$  ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3329 (w), 3222 (w), 3086 (w), 3052 (w), 1717 (s), 1599 (w), 1538 (s), 1485 (w), 1426 (w), 1350 (m), 1335 (m), 1298 (w), 1271 (m), 1206 (s), 1173 (s), 1154 (s), 1081 (w), 972 (w), 961 (w), 926 (m), 886 (m), 840 (m), 827 (m), 774 (w), 753 (w), 743 (m), 727 (s), 695 (w), 687 (w), 634 (m), 616 (m), 581 (w), 564 (w), 518 (m), 470 (w), 462 (w), 422 (w), 411 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

### 11.4.5 Synthese von *N*-(*tert*-butyloxycarbonyl)ethanolamin (**79**)



**79**

1.02 g (16.7 mmol) Ethanolamin (**78**) wurden bei Raumtemp. unter Rühren tropfenweise zu 3.67 g (16.8 mmol) Di-*tert*-butyldicarbonat gegeben. Nach 10 min wurde auf 25 °C erwärmt und für weitere 30 min gerührt. Der während der Reaktion ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert und das Produkt als farbloses Öl erhalten.

**Ausb.:** 2.46 g (15.3 mmol, 91 %)

**Lit.:** 93 %.<sup>[289]</sup>

**$^1\text{H}$ -NMR** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 299.9 K):  $\delta$  = 5.07 (br. s, 1 H,  $-\text{NH}\text{Boc}$ ), 3.66 (t,  $^3J_{1,2} = 5.0$  Hz, 2 H, 1- $H$ ), 3.26 (dt (pseudo q),  $J = 4.8$  Hz, 2 H, 2- $H$ ), 2.93 (br. s, 1 H,  $-\text{OH}$ ), 1.42 (s, 9 H,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ) ppm.

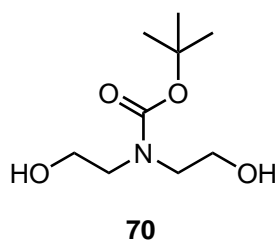
**$^{13}\text{C}$ -NMR** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300.1 K):  $\delta$  = 156.98 ( $\text{C}_q$ , 1 C,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}-$ ), 79.77 ( $\text{C}_q$ , 1 C,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 62.56 ( $\text{CH}_2$ , 1 C,  $C$ -1), 43.24 ( $\text{CH}_2$ , 1 C,  $C$ -2), 28.49 ( $\text{CH}_3$ , 3 C,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ) ppm.

**MS** (ESI+):  $\frac{m}{z}$  (%) = 283 (100,  $[\text{M} + \text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2 - 2\text{H}_2\text{O} + \text{C}_4\text{H}_{10}\text{O} + \text{Na}]^+$ ), 227 (48,  $[\text{M} + \text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2 - \text{H}_2\text{O} + \text{Na}]^+$ ), 184 (87,  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ ), 128 (12,  $[\text{M} - \text{C}_4\text{H}_9 + \text{H} + \text{Na}]^+$ ).

**HRMS** (ESI+,  $\text{C}_7\text{H}_{15}\text{NO}_3 + \text{H}^+$ ):  $\frac{m}{z}$  = ber.: 162.112 47, gem.: 162.112 26,  $\Delta = -1.3$  ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 3345$  (br. m), 3005 (w), 2977 (m), 2934 (m), 2880 (w), 1685 (s), 1518 (s), 1479 (w), 1454 (m), 1392 (m), 1366 (s), 1345 (w), 1337 (w), 1275 (s), 1250 (s), 1165 (s), 1065 (s), 1040 (m), 999 (m), 971 (m), 899 (w), 865 (m), 781 (m), 757 (m), 750 (m), 721 (w), 555 (br. m), 498 (m), 492 (m), 461 (m), 453 (m), 438 (m), 429 (m), 416 (m), 403 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 11.4.6 Synthese von *N*-(*tert*-butyloxycarbonyl)diethanolamin (**70**)



1.06 g (10.1 mmol) Diethanolamin (**77**) wurden bei 26 °C unter Rühren tropfenweise zu 2.10 g (9.62 mmol) Di-*tert*-butyldicarbonat gegeben und für 5 h gerührt. Der während der Reaktion ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert und das Filtrat i. Vak. getrocknet. Es wurde ein farbloses Öl erhalten.

**Ausb.:** 1.95 g (9.50 mmol, 94 %).

**$^1\text{H-NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 299.9 K):  $\delta = 4.36$  (d,  $J = 24.1$  Hz, 2 H,  $-\text{OH}$ ), 3.68 (br. s, 4 H, 2-*H*, 2'-*H*), 3.33 (d,  $J = 19.7$  Hz, 4 H, 1-*H*, 1'-*H*), 1.38 (s, 9 H,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 299.9 K):  $\delta = 156.24$  ( $\text{C}_q$ , 1 C,  $-\text{NC}(\text{O})\text{O}-$ ), 79.93 ( $\text{C}_q$ , 1 C,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 61.70 ( $\text{CH}_2$ , 2 C, *C*-1, *C*-1'), 52.33 ( $\text{CH}_2$ , 2 C, *C*-2, *C*-2'), 28.41 ( $\text{CH}_3$ , 3 C,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ) ppm.

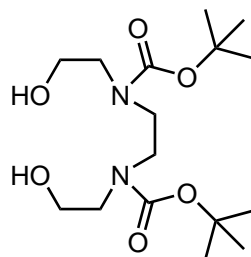
**MS** (EI, 70 eV):  $\frac{m}{z}$  (%) = 205.13 (5,  $[\text{M}]^+$ ), 174.11 (100,  $[\text{M} - \text{CH}_3\text{O}]^+$ ), 149.07 (23,  $[\text{M} - \text{C}_4\text{H}_9 + \text{H}]^+$ ), 132.07 (44,  $[\text{M} - \text{C}_4\text{H}_9\text{O}]^+$ ), 118.05 (50,  $[\text{M} - \text{CH}_3\text{O} - \text{C}_4\text{H}_9\text{O} + \text{H}]^+$ ), 114.05 (34,  $[\text{M} - \text{C}_4\text{H}_9\text{O} - \text{H}_2\text{O}]^+$ ), 106.09 (12,  $[\text{C}_4\text{H}_{12}\text{NO}_2]^+$ ), 101.05 (7,  $[\text{C}_4\text{H}_7\text{NO}_2]^+$ ).

**HRMS** (EI, 70 eV,  $\text{C}_9\text{H}_{19}\text{NO}_4$ ):  $\frac{m}{z}$  = ber.: 205.131 41, gem.: 205.131 34,  $\Delta = -0.34$  ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 3373$  (br. m), 2975 (m), 2934 (m), 2881 (m), 1664 (s), 1550 (w), 1479 (m), 1466 (m), 1409 (s), 1366 (s), 1279 (m), 1251 (m), 1231 (m), 1165 (s), 1139 (s), 1046 (s), 1032 (s), 980 (m), 959 (m), 924 (w), 878 (m), 858 (m), 802 (w), 774 (m), 759 (m), 720 (w), 710 (w), 678 (m), 625 (m), 619 (m), 601 (m), 592 (m), 587 (m), 578 (m), 572 (m), 566 (m), 556 (m), 530 (w), 505 (m), 473 (w), 462 (m), 443 (m), 439 (m), 431 (m), 423 (w), 415 (m), 409 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .



### 11.4.7 Synthese von *N,N'*-Di(*tert*-butyloxycarbonyl)-*N,N'*-bis(2-hydroxyethyl)ethyldiamin (**76**)

**76**

1.00 g (6.77 mmol) Diethanolethyldiamin (**75**) wurden bei 25 °C unter Rühren portionsweise über 20 min zu 2.96 g (13.6 mmol) Di-*tert*-butyldicarbonat gegeben und anschließend für 2 h gerührt. Der so erhaltene Feststoff wurde aus Methanol umkristallisiert. Aus der Mutterlauge konnte in zwei weiteren Schritten jeweils nach Entfernen des Lösungsmittels durch Umkristallisation aus Methanol-Wasser-Gemischen (1. 7:20, 2. 5 mL Wasser in der Hitze mit so viel Methanol versetzt, bis der gesamte Feststoff gelöst war) weiteres Produkt isoliert werden. Es wurde ein weißer Feststoff erhalten.

**Ausb.:** 1.82 g (5.23 mmol, 77 %).

**Smp.:** 144 °C

**Lit.:** 190.5–192.5 °C. [556]

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 343.0 K):  $\delta$  = 4.44 (t,  $^3J_{\text{CH}_2\text{OH},\text{CH}_2\text{OH}}$  = 5.3 Hz, 2 H, –OH), 3.48 (dt (pseudo q),  $J$  = 5.9 Hz, 4 H, –CH<sub>2</sub>OH), 3.31 (s, 4 H, N–CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>–N), 3.20 (t,  $^3J_{\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH},\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}}$  = 6.3 Hz, 4 H, –CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 1.41 (s, 18 H, –C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ppm.

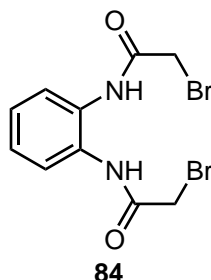
**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 343.0 K):  $\delta$  = 154.45 (C<sub>q</sub>, 2 C, –NC(O)O–), 78.23 (C<sub>q</sub>, 2 C, –C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 59.03 (CH<sub>2</sub>, 2 C, –CH<sub>2</sub>OH), 49.28 (CH<sub>2</sub>, 2 C, –CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 45.47 (CH<sub>2</sub>, 2 C, N–CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>–N), 27.82 (C<sub>q</sub>, 6 C, –C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ppm.

**MS** (ESI+):  $\frac{m}{z}$  (%) = 349.23 (65, [M+H]<sup>+</sup>), 249.18 (100, [M–C(O)OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>+H]<sup>+</sup>), 193.12 (39, [M–C(O)OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>–C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>+3H]<sup>+</sup>), 149.13 (17, [M–2C(O)OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>+3H]<sup>+</sup>).

**HRMS** (ESI+, C<sub>16</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> + H<sup>+</sup>):  $\frac{m}{z}$  = ber.: 349.233 31, gem.: 349.232 99,  $\Delta$  = –0.92 ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3459 (m), 2976 (w), 2937 (w), 2871 (w), 1666 (s), 1475 (m), 1452 (m), 1423 (s), 1391 (m), 1371 (m), 1366 (m), 1317 (m), 1271 (m), 1243 (s), 1162 (s), 1118 (m), 1056 (s), 1043 (m), 1030 (s), 930 (w), 875 (s), 851 (m), 785 (m), 771 (m), 755 (m), 652 (m), 585 (s), 543 (m), 521 (m), 511 (m), 497 (w), 488 (w), 470 (m), 458 (w), 450 (w), 442 (w), 433 (m), 420 (m), 411 (m), 403 (m) cm<sup>–1</sup>.

### 11.4.8 Synthese von *N,N'*-(1,2-Phenylen)bis(2-bromacetamid) (**84**)



1.02 g (9.39 mmol) 1,2-Phenylendiamin (**63**) wurde unter Stickstoffatmosphäre in 40 mL trockenem Dichlormethan gelöst und auf 0 °C gekühlt. In der Kälte wurden 1.61 mL (18.5 mmol) Bromessigsäurebromid (**83**) über 15 min hinzugegotropft und das Reaktionsgemisch für 3 h auf dem Eisbad gerührt. Anschließend wurde für 20.5 h bei Raumtemp. gerührt. Dem Reaktionsgemisch wurden 40 mL eiskaltes Wasser zugesetzt und der rosa gefärbte Feststoff abfiltriert. Dieser wurde aus Toluol umkristallisiert und heiß filtriert. Die aus der Lösung ausgefallenen Kristalle wurden abfiltriert und mit Toluol sowie *n*-Pentan gewaschen. Es wurden ockerfarbene, plättchenförmige Kristalle erhalten.

**Ausb.:** 1.08 g (3.09 mmol, 33 %)

**Lit.:** 38 %.<sup>[556,557]</sup>

**Smp.:** 191.3 °C

**Lit.:** 190.5–192.5 °C.<sup>[556]</sup>

**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 298.0 K):  $\delta$  = 9.72 (s, 2 H,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{Br}$ ), 7.52 (m<sub>c</sub>, 2 H, 3-*H*, 6-*H*), 7.21 (m<sub>c</sub>, 2 H, 4-*H*, 5-*H*), 4.11 (s, 4 H,  $-\text{CH}_2\text{Br}$ ) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (150 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 298.0 K):  $\delta$  = 165.23 (C<sub>q</sub>, 2 C,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{Br}$ ), 130.32 (C<sub>q</sub>, 2 C, *C*-1, *C*-2), 125.63 (CH, 2 C, *C*-4, *C*-5), 125.00 (CH, 2 C, *C*-3, *C*-6), 30.23 (CH<sub>2</sub>, 2 C,  $-\text{CH}_2\text{Br}$ ) ppm.

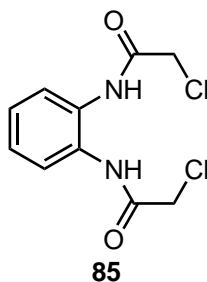
**MS** (EI, 70 eV):  $\frac{m}{z}$  (%) = 347.91 (5, [M]<sup>+</sup>), 254.97 (33, [M – CH<sub>2</sub>Br]<sup>+</sup>), 210.98 (5, [C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>BrN<sub>2</sub>]<sup>+</sup>), 147.05 (8, [C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>N<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>), 135.05 (100, [C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>N<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>), 134.05 (22, [C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>), 131.06 (16, [C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>N<sub>2</sub>]<sup>+</sup>), 121.07 (5, [C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>N<sub>2</sub>]<sup>+</sup>), 120.93 (7, [C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>Br]<sup>+</sup>), 119.06 (15, [C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>N<sub>2</sub>]<sup>+</sup>), 108.07 (7, [C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>]<sup>+</sup>), 107.06 (17, [C<sub>6</sub>H<sub>7</sub>N<sub>2</sub>]<sup>+</sup>), 106.05 (13, [C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub>]<sup>+</sup>), 105.04 (9, [C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>N<sub>2</sub>]<sup>+</sup>), 92.93 (9, [CH<sub>2</sub>Br]<sup>+</sup>).

**HRMS** (EI, 70 eV, C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>):  $\frac{m}{z}$  = ber.: 347.910 90, gem.: 347.910 95,  $\Delta$  = 0.13 ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3263 (m), 3241 (m), 3192 (w), 3136 (w), 3075 (w), 3031 (w), 3006 (w), 2959 (w), 2919 (w), 2876 (w), 2866 (w), 2840 (w), 1669 (m), 1647 (m), 1593 (m), 1545 (s), 1509 (s), 1480 (s), 1461 (m), 1448 (s), 1398 (m), 1377 (w), 1324 (s), 1308 (m), 1279 (m), 1258 (w), 1222 (w), 1208 (m), 1197 (m), 1176 (m), 1160 (m), 1115 (m), 1041 (w), 979 (w), 965 (w), 949 (w), 910 (w), 886 (w), 830 (w), 762 (s), 747 (m), 728 (m), 688 (m), 666 (m), 607 (m),

579 (m), 567 (m), 555 (m), 531 (s), 519 (s), 471 (s), 457 (m), 442 (w), 421 (w), 412 (w), 403 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 11.4.9 Synthese von *N,N'*-(1,2-Phenylen)bis(2-chloracetamid) (**85**)<sup>[253]</sup>



10.0 g (92.6 mmol) 1,2-Phenylendiamin (**63**) wurden in 600 mL Toluol suspendiert und auf 60 °C erwärmt. Dazu wurden 14.7 mL (185 mmol) Chloressigsäurechlorid (**50**) langsam zuge- tropft. Anschließend wurden weitere 100 mL Toluol hinzugegeben und für 13 h unter Rückfluss gerührt. Es wurde ein weißer Feststoff erhalten, welcher abfiltriert, mit Petrolether (30–60 °C) gewaschen und aus Methanol umkristallisiert wurde. Das Produkt wurde in mehreren Frak- tionen in Form von feinen, weißen, nadelförmigen Kristallen erhalten.

**Ausb.:** 21.5 g (82.3 mmol, 89 %).

**Smp.:** 197.2–197.7 °C

**Lit.:** 191 °C.<sup>[295]</sup>

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, DMSO- $d_6$ , 300.1 K):  $\delta$  = 9.68 (s, 2 H,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{Cl}$ ), 7.53 ( $m_c$ , 2 H, 3-*H*, 6-*H*), 7.22 ( $m_c$ , 2 H, 4-*H*, 5-*H*), 4.32 (s, 4 H,  $-\text{CH}_2\text{Cl}$ ) ppm.

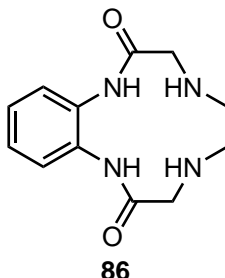
**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, DMSO- $d_6$ , 300.1 K):  $\delta$  = 165.17 ( $C_q$ , 2 C,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{Cl}$ ), 130.21 ( $C_q$ , 2 C, *C*-1, *C*-2), 125.66 (CH, 2 C, *C*-4, *C*-5), 125.13 (CH, 2 C, *C*-3, *C*-6), 43.24 ( $\text{CH}_2$ , 2 C,  $-\text{CH}_2\text{Cl}$ ) ppm.

**MS** (EI, 70 eV):  $\frac{m}{z}$  (%) = 260.01 (9,  $[\text{M}]^+$ ), 211.02 (33,  $[\text{M} - \text{CH}_2\text{Cl}]^+$ ), 167.03 (6,  $[\text{C}_8\text{H}_8\text{ClN}_2]^+$ ), 147.05 (5,  $[\text{C}_8\text{H}_7\text{N}_2\text{O}]^+$ ), 135.05 (100,  $[\text{C}_7\text{H}_7\text{N}_2\text{O}]^+$ ), 134.04 (15,  $[\text{C}_7\text{H}_6\text{N}_2\text{O}]^+$ ), 131.06 (7,  $[\text{C}_8\text{H}_7\text{N}_2]^+$ ), 119.06 (8,  $[\text{C}_7\text{H}_7\text{N}_2]^+$ ), 107.06 (11,  $[\text{C}_6\text{H}_7\text{N}_2]^+$ ), 106.05 (9,  $[\text{C}_6\text{H}_6\text{N}_2]^+$ ), 105.04 (6,  $[\text{C}_5\text{H}_5\text{N}_2]^+$ ).

**HRMS** (EI, 70 eV,  $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$ ):  $\frac{m}{z}$  = ber.: 260.011 93, gem.: 260.011 79,  $\Delta$  =  $-0.57$  ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3248 (m), 3196 (w), 3137 (w), 3082 (w), 3038 (w), 3016 (w), 3010 (w), 2996 (w), 2954 (w), 1673 (m), 1651 (s), 1610 (m), 1595 (m), 1546 (s), 1513 (s), 1481 (m), 1449 (s), 1410 (m), 1337 (m), 1283 (m), 1267 (m), 1229 (m), 1209 (m), 1175 (m), 1162 (m), 1143 (m), 1135 (w), 1043 (m), 981 (w), 966 (w), 951 (w), 924 (w), 883 (w), 867 (w), 835 (m), 790 (m), 775 (m), 765 (s), 729 (m), 704 (s), 686 (s), 612 (s), 581 (m), 562 (m), 535 (s), 525 (s), 471 (s), 459 (m), 425 (w), 409 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

### 11.4.10 Synthese von Benzocyclen-2,9-dion – 1,3,4,5,6,7,8,10-Octahydrobenzo[*b*][1,4,7,10]tetraazacyclododecin-2,9-dion (86)



In 500 mL trockenem Acetonitril wurden unter Stickstoffatmosphäre 262 mg (1.00 mmol) *N,N'*-(1,2-Phenylen)bis(2-chloroacetamid) (**85**), 848 mg (8.00 mmol) Natriumcarbonat und 175 mg (2.02 mmol) Lithiumbromid vorgelegt. Bei Raumtemp. wurden 66.9  $\mu$ L (1.00 mmol) Ethylendiamin (**44**) unter Rühren hinzugegeben. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch für 25 h unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemp. wurden die Salze abfiltriert und Lösungsmittel des Filtrats i. Vak. entfernt. Der so erhaltene weiße Feststoff wurde säulenchromatographisch (Kieselgel, Dichlormethan:Methanol:Ammoniak = 80:11:2) aufgereinigt. Das Produkt ( $R_f = 0.34$ ) wurde als weißer Feststoff erhalten.

**Ausb.:** 124 mg (499  $\mu$ mol, 50 %)

**Lit.:** 26 %.<sup>[255]</sup>

**Smp.:** 173 °C

**Lit.:** 190–192 °C.<sup>[255]</sup>

**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 298.0 K):  $\delta$  = 9.89 (s, 2 H, 1-*H*, 10-*H*), 7.48 (m, 2 H, 11-*H*, 14-*H*), 7.20 (m, 2 H, 12-*H*, 13-*H*), 3.22 (s, 4 H, 3-*H*, 8-*H*), 2.80 (br. s, 2 H, 4-*H*, 7-*H*), 2.63 (s, 4 H, 5-*H*, 6-*H*) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (150 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 298.0 K):  $\delta$  = 171.82 (C<sub>q</sub>, 2 C, C-2, C-9), 131.13 (C<sub>q</sub>, 2 C, C-10a, C-14a), 125.46 (CH, 2 C, C-12, C-13), 125.04 (CH, 2 C, C-11, C-14), 53.67 (CH<sub>2</sub>, 2 C, C-3, C-8), 49.84 (CH<sub>2</sub>, 2 C, C-5, C-6) ppm.

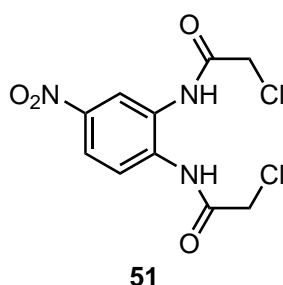
**MS** (EI, 70 eV):  $\frac{m}{z}$  (%) = 248.12 (25, [M]<sup>+</sup>), 230.11 (7, [M – H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>), 220.12 (3, [M – CO]<sup>+</sup>), 217.08 (3, [C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>), 206.08 (4, [C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>), 205.08 (19, [C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>), 204.07 (24, [C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>), 192.07 (9, [C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>), 178.09 (13, [C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>N<sub>3</sub>O]<sup>+</sup>), 177.08 (23, [C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O]<sup>+</sup>), 160.08 (15, [C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>N<sub>3</sub>]<sup>+</sup>), 149.09 (9, [C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>N<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>), 147.05 (15, [C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>N<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>), 140.05 (7, [C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>), 135.05 (100, [C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>N<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>), 134.04 (29, [C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>), 133.07 (9, [C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>N<sub>2</sub>]<sup>+</sup>), 132.06 (14, [C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>]<sup>+</sup>), 131.06 (14, [C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>N<sub>2</sub>]<sup>+</sup>), 128.05 (14, [C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>), 121.07 (17, [C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>N<sub>2</sub>]<sup>+</sup>), 119.06 (21, [C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>N<sub>2</sub>]<sup>+</sup>), 108.07 (46, [C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>]<sup>+</sup>), 107.06 (12, [C<sub>6</sub>H<sub>7</sub>N<sub>2</sub>]<sup>+</sup>), 106.05 (10, [C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub>]<sup>+</sup>), 105.04 (8, [C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>N<sub>2</sub>]<sup>+</sup>).

**HRMS** (EI, 70 eV, C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>):  $\frac{m}{z}$  = ber.: 248.127 33, gem.: 248.127 56,  $\Delta$  = 0.96 ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3339 (w), 3277 (m), 2944 (w), 2890 (w), 2881 (w), 2835 (w), 2823 (w), 2808 (w), 1672 (m), 1646 (s), 1591 (m), 1530 (s), 1505 (m), 1471 (m), 1455 (m), 1442 (m), 1436 (m), 1409 (m), 1374 (w), 1327 (m), 1303 (m), 1289 (m), 1266 (m), 1251 (m), 1229 (w), 1203 (w), 1183 (m), 1140 (m), 1105 (m), 1082 (m), 1039 (w), 1012 (w), 958 (w), 949 (w), 934 (w), 879 (w), 862 (m), 834 (w), 808 (m), 779 (m), 752 (s), 702 (m), 673 (m), 656 (m), 626 (m), 589 (m), 539 (m), 525 (m), 501 (w), 493 (w), 460 (s), 439 (m), 424 (m), 405 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

### 11.4.11 Synthese von

#### *N,N'*-(4-Nitro-1,2-phenylen)bis(2-chloracetamid) (**51**)



6.00 g (39.2 mmol) 4-Nitro-1,2-phenyldiamin (**42**) wurden in 360 mL Toluol suspendiert und auf 65 °C erwärmt. 6.24 mL (78.4 mmol) Chloressigsäurechlorid (**50**) wurden in 40 mL Toluol gelöst und unter Rühren tropfenweise hinzugegeben. Nach beendeter Zugabe wurde für 6 h unter Rückfluss gerührt. Beim Abkühlen auf Raumtemp. fiel ein hellgelber Feststoff aus, welcher abfiltriert und mit Toluol sowie Methanol gewaschen wurde. Der Rückstand wurde aus Toluol umkristallisiert und heiß filtriert, wodurch feine, hellgelbe, nadelförmige Kristalle erhalten werden konnten. Das Filtrat vom Waschen mit Methanol wurde i. Vak. vom Lösungsmittel befreit und mehrfach aus Toluol umkristallisiert. Dadurch wurde eine weitere Produktfraktion als hellgelbes Pulver erhalten.

**Ausb.:** 9.16 g (29.9 mmol, 76 %)

**Lit.:** 90 %.<sup>[267]</sup>

**Smp.:** 141.6 °C

**Lit.:** 142.5–143.5 °C.<sup>[267]</sup>

**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, DMSO- $d_6$ , 298.0 K):  $\delta$  = 10.05 (s, 1 H, 1-NH–), 10.03 (s, 1 H, 2-NH–), 8.43 (d,  $^4J_{3,5}$  = 2.7 Hz, 1 H, 3-H), 8.11 (dd,  $^3J_{5,6}$  = 9.0 Hz,  $^4J_{5,3}$  = 2.7 Hz, 1 H, 5-H), 7.96 (d,  $^3J_{6,5}$  = 9.0 Hz, 1 H, 6-H), 4.40 (s, 2 H, 2-NHC(O)CH<sub>2</sub>Cl), 4.38 (s, 2 H, 1-NHC(O)CH<sub>2</sub>Cl) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (150 MHz, DMSO- $d_6$ , 298.0 K):  $\delta$  = 165.75 (C<sub>q</sub>, 1 C, 2-NHC(O)–), 165.59 (C<sub>q</sub>, 1 C, 1-NHC(O)–), 143.57 (C<sub>q</sub>, 1 C, C-4), 136.50 (C<sub>q</sub>, 1 C, C-1), 129.72 (C<sub>q</sub>, 1 C, C-2), 124.43 (CH, 1 C, C-6), 120.86 (CH, 1 C, C-5), 120.27 (CH, 1 C, C-3), 43.38 (CH<sub>2</sub>, 1 C, 2-NHC(O)CH<sub>2</sub>Cl), 43.30 (CH<sub>2</sub>, 1 C, 1-NHC(O)CH<sub>2</sub>Cl) ppm.

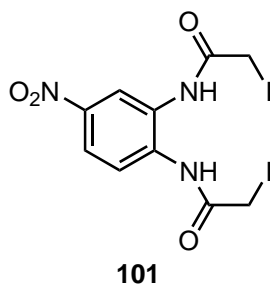
**MS** (EI, 70 eV):  $\frac{m}{z}$  (%) = 304.99 (6,  $[M]^+$ ), 256.00 (36,  $[M - CH_2Cl]^+$ ), 212.02 (5,  $[C_8H_7ClN_3O_2]^+$ ), 211.01 (4,  $[C_8H_6ClN_3O_2]^+$ ), 180.03 (100,  $[C_7H_6N_3O_3]^+$ ), 163.03 (4,  $[C_7H_5N_3O_2]^+$ ), 146.04 (4,  $[C_8H_6N_2O]^+$ ), 134.04 (10,  $[C_7H_6N_2O]^+$ ), 133.04 (5,  $[C_7H_5N_2O]^+$ ), 118.05 (4,  $[C_7H_6N_2]^+$ ), 106.05 (4,  $[C_6H_6N_2]^+$ ), 105.04 (10,  $[C_5H_5N_2]^+$ ).

**HRMS** (EI, 70 eV,  $C_{10}H_9Cl_2N_3O_4$ ):  $\frac{m}{z}$  = ber.: 304.997 01, gem.: 304.995 94,  $\Delta = -3.50$  ppm.<sup>2</sup>

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3327 (m), 3228 (m), 3093 (w), 3024 (w), 2945 (w), 1681 (s), 1596 (m), 1535 (m), 1501 (s), 1423 (m), 1398 (m), 1349 (s), 1340 (s), 1313 (m), 1288 (m), 1269 (s), 1231 (m), 1209 (s), 1180 (m), 1136 (m), 1094 (m), 984 (m), 968 (w), 954 (w), 915 (m), 902 (m), 854 (w), 838 (m), 822 (m), 786 (m), 773 (s), 739 (m), 711 (m), 676 (m), 585 (m), 557 (m), 532 (m), 466 (m), 440 (m), 430 (m), 409 (w)  $cm^{-1}$ .

### 11.4.12 Synthese von

#### *N,N'*-(4-Nitro-1,2-phenylen)bis(2-iodacetamid) (**101**)



503 mg (1.64 mmol) *N,N'*-(4-Nitro-1,2-phenylen)bis(2-chloroacetamid) (**51**) und 4.92 g (32.8 mmol) Natriumiodid wurden unter Stickstoffatmosphäre in 35 mL Aceton für 19 h bei Raumtemp. über Molekularsieb (3 Å) gerührt. Das Molekularsieb wurde durch Filtration entfernt, das Filtrat mit Aceton über Kieselgel filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der Rückstand wurde mit Wasser gewaschen, erneut filtriert und im Luftstrom getrocknet.

**Ausb.:** 740.0 mg (1.51 mmol, 92 %).

**Smp.:** 175–178 °C (Zersetzung).

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 298.0 K):  $\delta$  = 10.02 (s, 1 H, 1-NH–), 10.01 (s, 1 H, 2-NH–), 8.38 (d,  $^4J_{3,5} = 2.5$  Hz, 1 H, 3-*H*), 8.08 (dd,  $^3J_{5,6} = 9.0$  Hz,  $^4J_{5,3} = 2.6$  Hz, 1 H, 5-*H*), 7.92 (d,  $^3J_{6,5} = 9.0$  Hz, 1 H, 6-*H*), 3.96 (s, 2 H, –CH<sub>2</sub>I), 3.94 (s, 2 H, –CH<sub>2</sub>I) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 298.0 K):  $\delta$  = 167.59 (C<sub>q</sub>, 1 C, 2-NHC(O)–), 167.52 (C<sub>q</sub>, 1 C, 1-NHC(O)–), 143.30 (C<sub>q</sub>, 1 C, *C*-4), 136.62 (C<sub>q</sub>, 1 C, *C*-1), 129.83 (C<sub>q</sub>, 1 C, *C*-2), 123.94 (CH, 1 C, *C*-6), 120.58 (CH, 1 C, *C*-5), 119.55 (CH, 1 C, *C*-3), 1.32 (CH<sub>2</sub>, 1 C, –CH<sub>2</sub>I), 1.29 (CH<sub>2</sub>, 1 C, –CH<sub>2</sub>I) ppm.

<sup>2</sup> Der Kalibrant liegt mit  $\frac{m}{z} = 304.982 44$  so nah am Molekülpeak, dass die Messung beeinträchtigt wird.

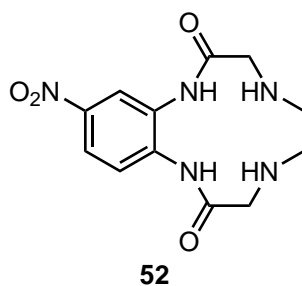
**MS** (EI, 70 eV):  $\frac{m}{z}$  (%) = 488.86 (12,  $[M]^+$ ), 360.95 (19,  $[M-HI]^+$ ), 347.94 (55,  $[M-CH_2I]^+$ ), 320.95 (37,  $[M-C(O)CH_2I+H]^+$ ), 303.95 (4,  $[M-C(O)CH_2I-H_2O+H]^+$ ), 253.80 (42,  $[I_2]^+$ ), 222.05 (5,  $[M-CH_2I-I+H]^+$ ), 193.04 (100,  $[M-C(O)CH_2I-I]^+$ ), 180.04 (77,  $[M-C(O)CH_2I-CH_2I+H]^+$ ), 177.05 (14,  $[M-C(O)CH_2I-H_2O-I+H]^+$ ), 176.04 (18,  $[M-C(O)CH_2I-H_2O-I]^+$ ), 168.91 (84,  $[C_2H_3IO]^+$ ), 166.06 (10,  $[C_7H_8N_3O_2]^+$ ), 164.04 (29,  $[C_7H_6N_3O_2]^+$ ), 153.05 (19,  $[M-2C(O)CH_2I+2H]^+$ ), 152.04 (12,  $[C_6H_6N_3O_2]^+$ ), 148.06 (22,  $[M-C(O)CH_2I-I-NO_2+H]^+$ ), 146.04 (20,  $[M-C(O)CH_2I-I-NO_2-H]^+$ ), 140.92 (47,  $[CH_2I]^+$ ), 127.91 (63,  $[HI]^+$ ), 126.90 (67,  $[I]^+$ ), 118.05 (38,  $[C_7H_6N_2]^+$ ), 106.05 (12,  $[C_6H_6N_2]^+$ ), 105.04 (18,  $[C_6H_5N_2]^+$ ), 94.05 (14,  $[C_6H_8N]^+$ ), 91.04 (21,  $[C_6H_5N]^+$ ), 90.03 (11,  $[C_6H_4N]^+$ ).

**HRMS** (EI, 70 eV,  $C_{10}H_9I_2N_3O_4$ ):  $\frac{m}{z}$  = ber.: 488.868 24, gem.: 488.867 47,  $\Delta$  = -1.57 ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3575 (m), 3435 (m), 3236 (m), 3205 (m), 3159 (m), 3128 (w), 3091 (m), 3000 (m), 2947 (w), 1683 (m), 1657 (s), 1621 (m), 1587 (m), 1557 (s), 1501 (s), 1477 (m), 1425 (m), 1393 (w), 1344 (s), 1322 (s), 1282 (s), 1265 (m), 1250 (m), 1203 (m), 1147 (m), 1134 (m), 1081 (m), 978 (m), 945 (m), 903 (m), 837 (m), 828 (m), 753 (m), 741 (s), 728 (m), 691 (m), 672 (m), 664 (m), 624 (m), 564 (m), 527 (m), 488 (m), 469 (m), 457 (m), 449 (m), 441 (m), 422 (s), 414 (m), 407 (m)  $cm^{-1}$ .

### 11.4.13 Synthese von 12-Nitrobenzocyclen-2,9-dion –

#### 12-Nitro-1,3,4,5,6,7,8,10-octahydrobenzo[*b*][1,4,7,10]tetraazacyclododecin-2,9-dion (52)



Unter Stickstoffatmosphäre wurden 1.23 g (4.01 mmol) *N,N'*-(4-Nitro-1,2-phenylen)bis(2-chloracetamid) (**51**) und 698 mg (8.04 mmol) Lithiumbromid vorgelegt und mit 1.00 L Acetonitril fast vollständig gelöst. Unter Rühren wurden 3.41 g (32.2 mmol) Natriumcarbonat zugegeben und das Gemisch mit weiteren 500 mL Acetonitril verdünnt. Zu der gerührten Suspension wurden 244 mg (272  $\mu$ L, 4.07 mmol) destilliertes Ethylendiamin (**44**) langsam zugetropft. Dabei färbte sich die Lösung kräftig gelb. Nach beendeter Zugabe wurde auf 80 °C erwärmt, wobei die Färbung wieder schwächer wurde, und 16 h bei dieser Temperatur gerührt.

Nach dem Abkühlen auf Raumtemp. wurde das Reaktionsgemisch filtriert und der Rückstand mit 300 mL Acetonitril gewaschen. Anschließend wurde der Rückstand in 100 mL Methanol gerührt, mit 150 mL Dichlormethan versetzt und weiter gerührt. Nach erneuter Filtration wurde der Rückstand mit 100 mL Dichlormethan:Methanol = 1:1 gewaschen. Von den Filtraten beider Filtrationen wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt, die Rückstände vereinigt und in so wenig wie möglich Dichlormethan:Methanol:Ammoniak = 80:8:1 soweit gelöst, bis nur noch etwas oranger Feststoff übrig war. Dieser wurde mit weiterem Methanol in Lösung gebracht und das Dichlormethan:Methanol-Verhältnis durch die Zugabe von Dichlormethan wieder hergestellt. Die Lösung wurde über Kieselgel filtriert (Dichlormethan:Methanol:Ammoniak = 80:8:1). Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel, Dichlormethan:Methanol:Ammoniak = 80:8:1) aufgereinigt. Die Hauptproduktfraktion lieferte einen hellgelben Feststoff ( $R_f = 0.25$ ), aus welchem durch sukzessive Umkristallisation aus Methanol hellgelbe, nadelförmige Kristalle gewonnen werden konnten. Das so erhaltene Produkt enthielt noch Methanol in den Kristallen, welches durch Trocknen i. Vak. entfernt werden konnte.

**Ausb.:** 326 mg (1.11 mmol, 28 %).

**Smp.:** 220.3 °C.

**$^1\text{H-NMR}$**  (600 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ , 298.0 K):  $\delta = 10.31$  (br. s, 1 H,  $-\text{NHC}(\text{O})-$ ), 9.59 (br. s, 1 H,  $-\text{NHC}(\text{O})-$ ), 8.34 (d,  $^4J_{11,13} = 2.6$  Hz, 1 H, 11-*H*), 8.12 (dd,  $^3J_{13,14} = 8.9$  Hz,  $^4J_{13,11} = 2.6$  Hz, 1 H, 13-*H*), 7.98 (d,  $^3J_{14,13} = 8.9$  Hz, 1 H, 14-*H*), 3.34 (s, 2 H, 8-*H*), 3.31 (s, 2 H, 3-*H*), 2.78–2.69 (m, 4 H, 5-*H*, 6-*H*), 2.36 (br. s, 2 H, 4-*H*, 7-*H*) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (150 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ , 298.0 K):  $\delta = 173.67$  ( $\text{C}_q$ , 1 C, *C*-9), 172.42 ( $\text{C}_q$ , 1 C, *C*-2), 145.04 ( $\text{C}_q$ , 1 C, *C*-12), 138.82 ( $\text{C}_q$ , 1 C, *C*-14a), 130.87 ( $\text{C}_q$ , 1 C, *C*-10a), 123.58 (CH, 1 C, *C*-14), 122.59 (CH, 1 C, *C*-13), 121.85 (CH, 1 C, *C*-11), 54.85 ( $\text{CH}_2$ , 1 C, *C*-8), 54.31 ( $\text{CH}_2$ , 1 C, *C*-3), 51.64 ( $\text{CH}_2$ , 1 C, *C*-6), 51.32 ( $\text{CH}_2$ , 1 C, *C*-5) ppm.

**MS** (EI, 70 eV):  $\frac{m}{z}$  (%) = 293.11 (41,  $[\text{M}]^+$ ), 275.10 (38,  $[\text{M} - \text{H}_2\text{O}]^+$ ), 265.11 (6,  $[\text{M} - \text{CO}]^+$ ), 250.07 (14,  $[\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_4]^+$ ), 249.06 (16,  $[\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_4\text{O}_4]^+$ ), 245.11 (3,  $[\text{M} - \text{NO}_2 - 2\text{H}]^+$ ), 233.06 (8,  $[\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_4\text{O}_3]^+$ ), 232.06 (8,  $[\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_3]^+$ ), 222.07 (100,  $[\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_3]^+$ ), 219.05 (14,  $[\text{C}_9\text{H}_7\text{N}_4\text{O}_3]^+$ ), 206.08 (53,  $[\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2]^+$ ), 205.07 (23,  $[\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_4\text{O}_2]^+$ ), 194.08 (23,  $[\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2]^+$ ), 193.07 (36,  $[\text{C}_8\text{H}_9\text{N}_4\text{O}_2]^+$ ), 192.04 (10,  $[\text{C}_8\text{H}_6\text{N}_3\text{O}_3]^+$ ), 191.06 (16,  $[\text{C}_8\text{H}_7\text{N}_4\text{O}_2]^+$ ), 188.07 (9,  $[\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_4\text{O}]^+$ ), 180.04 (67,  $[\text{C}_7\text{H}_6\text{N}_3\text{O}_3]^+$ ), 179.03 (12,  $[\text{C}_7\text{H}_5\text{N}_3\text{O}_3]^+$ ), 178.06 (17,  $[\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_3\text{O}_2]^+$ ), 177.05 (80,  $[\text{C}_8\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_2]^+$ ), 176.04 (49,  $[\text{C}_8\text{H}_6\text{N}_3\text{O}_2]^+$ ), 166.06 (25,  $[\text{C}_7\text{H}_8\text{N}_3\text{O}_2]^+$ ), 165.05 (10,  $[\text{C}_7\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_2]^+$ ), 164.04 (42,  $[\text{C}_7\text{H}_6\text{N}_3\text{O}_2]^+$ ), 163.04 (20,  $[\text{C}_7\text{H}_5\text{N}_3\text{O}_2]^+$ ), 153.05 (50,  $[\text{C}_6\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_2]^+$ ), 150.06 (12,  $[\text{C}_7\text{H}_8\text{N}_3\text{O}]^+$ ), 149.06 (23,  $[\text{C}_7\text{H}_7\text{N}_3\text{O}]^+$ ), 141.06 (22,  $[\text{C}_6\text{H}_9\text{N}_2\text{O}_2]^+$ ), 140.06 (23,  $[\text{C}_6\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2]^+$ ), 137.06 (9,  $[\text{C}_6\text{H}_7\text{N}_3\text{O}]^+$ ), 134.05 (17,  $[\text{C}_7\text{H}_6\text{N}_2\text{O}]^+$ ), 133.04 (12,  $[\text{C}_7\text{H}_5\text{N}_2\text{O}]^+$ ),



131.06 (34,  $[\text{C}_8\text{H}_7\text{N}_2]^+$ ), 130.05 (24,  $[\text{C}_8\text{H}_6\text{N}_2]^+$ ), 119.06 (9,  $[\text{C}_7\text{H}_7\text{N}_2]^+$ ), 118.05 (18,  $[\text{C}_7\text{H}_6\text{N}_2]^+$ ), 114.08 (20,  $[\text{C}_5\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}]^+$ ), 113.07 (14,  $[\text{C}_5\text{H}_9\text{N}_2\text{O}]^+$ ), 112.06 (10,  $[\text{C}_5\text{H}_8\text{N}_2\text{O}]^+$ ), 107.06 (12,  $[\text{C}_6\text{H}_7\text{N}_2]^+$ ), 106.05 (11,  $[\text{C}_6\text{H}_6\text{N}_2]^+$ ), 105.04 (34,  $[\text{C}_6\text{H}_5\text{N}_2]^+$ ), 99.05 (16,  $[\text{C}_4\text{H}_7\text{N}_2\text{O}]^+$ ), 90.03 (11,  $[\text{C}_6\text{H}_4\text{N}]^+$ ).

**MS** (ESI+):  $\frac{m}{z}$  (%) = 294.11943 (100,  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ), 587.23196 (4,  $[2\text{M} + \text{H}]^+$ ).

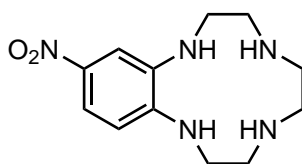
**HRMS** (EI, 70 eV,  $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_4$ ):  $\frac{m}{z}$  = ber.: 293.112 40, gem.: 293.112 20,  $\Delta = -0.69$  ppm.

**HRMS** (ESI+,  $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_4 + \text{H}^+$ ):  $\frac{m}{z}$  = ber.: 294.119 68, gem.: 294.119 43,  $\Delta = -0.84$  ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 3366$  (w), 3340 (w), 3251 (m), 3178 (m), 3063 (m), 3014 (w), 2881 (w), 2841 (m), 1704 (m), 1682 (m), 1653 (m), 1610 (w), 1591 (m), 1505 (s), 1464 (m), 1449 (m), 1435 (m), 1421 (m), 1331 (s), 1286 (m), 1257 (m), 1216 (m), 1198 (m), 1134 (m), 1119 (m), 1084 (m), 1058 (m), 1036 (w), 1005 (w), 980 (w), 954 (w), 940 (w), 888 (w), 854 (m), 829 (m), 790 (m), 780 (m), 744 (s), 692 (m), 675 (m), 665 (m), 648 (m), 594 (m), 576 (m), 559 (w), 550 (w), 540 (m), 528 (m), 516 (w), 499 (w), 478 (m), 466 (m), 443 (m), 434 (w), 425 (w), 414 (w), 405 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 11.4.14 Synthese von 12-Nitrobenzocyclen –

##### 12-Nitro-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahydrobenzo[*b*][1,4,7,10]tetraazacyclododecin (37)



**37**

340 mg (1.16 mmol) 12-Nitrobenzocyclen-2,9-dion (**52**) wurden unter Stickstoffatmosphäre in 80 mL trockenem Tetrahydrofuran suspendiert und auf 0 °C gekühlt. Zu der kalten Lösung wurden 5.29 mL (11.6 mmol) Boran-Dimethylsulfid (2 M in Tetrahydrofuran (THF)) über 10 min zugetropft und für weitere 1 h bei 0 °C gerührt. Das Eisbad wurde entfernt und das Reaktionsgemisch für weitere 18 h bei Raumtemp. gerührt. Unter kräftiger Wasserstoffentwicklung wurden 10 mL Methanol zunächst tropfenweise zugegeben und für 1 h rühren lassen. Es wurde noch zweimal Methanol (20 mL beziehungsweise 50 mL) Methanol zugegeben und des Lösungsmittel jeweils i. Vak. entfernt. Der so erhaltene dunkelrote, zähflüssige Rückstand wurde mit 25 mL Wasser versetzt, vorsichtig mit 25 mL Salzsäure (37 %) angesäuert und für 1 h unter Rückfluss gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemp. wurde das Wasser i. Vak. entfernt. Der Rückstand wurde mit 12.5 mL Wasser versetzt und vorsichtig 12.5 mL Natronlauge (25 %) zugegeben. Das Gemisch wurde bis zur vollständigen Durchmischung gerührt. Nach

der Zugabe von 10 mL Natronlauge (40 %) wurde die wässr. Phase in einen Scheidetrichter überführt, der rote Feststoff im Rückstand und der wässr. Phase schrittweise mit 15 mL Methanol und 150 mL Dichlormethan in Lösung gebracht und die Phasen getrennt. Die wässr. Phase wurde sechsmal mit je 25 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der rote Rückstand wurde säulenchromatographisch (Kieselgel, Dichlormethan:Methanol:Ammoniak (35 %) = 80:8:1) aufgearbeitet. Es wurde ein oranger Feststoff erhalten, der noch geringe Mengen Methanol enthielt. Dieses konnte durch Lösen des Feststoffs in Dichlormethan und erneutes Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. entfernt werden.

**Ausb.:** 172 mg (647  $\mu$ mol, 56 %).

**Smp.:** 133.5 °C.

**$^1\text{H-NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ , 300.1 K):  $\delta$  = 7.82 (dd,  $^3J_{13,14}$  = 9.0 Hz,  $^4J_{13,11}$  = 2.7 Hz, 1 H, 13-*H*), 7.69 (d,  $^4J_{11,13}$  = 2.6 Hz, 1 H, 11-*H*), 7.40 (br. s, 1 H, 1-*H*), 6.53 (d,  $^3J_{14,13}$  = 9.0 Hz, 1 H, 14-*H*), 3.77 (br. s, 1 H, 10-*H*), 3.13–3.08 (m, 2 H, 2-*H*), 2.98–2.93 (m, 2 H, 9-*H*), 2.93–2.88 (m, 2 H, 3-*H*), 2.74–2.70 (m, 2 H, 5-*H*), 2.67–2.64 (m, 2 H, 8-*H*), 2.64–2.60 (m, 2 H, 6-*H*) ppm.<sup>3</sup>

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (125 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ , 299.9 K):  $\delta$  = 150.39 ( $\text{C}_q$ , 1 C, C-14a), 137.48 ( $\text{C}_q$ , 1 C, C-12), 136.17 ( $\text{C}_q$ , 1 C, C-10a), 122.27 (CH, 1 C, C-13), 117.69 (CH, 1 C, C-11), 109.68 (CH, 1 C, C-14), 49.70 ( $\text{CH}_2$ , 1 C, C-8), 48.65 ( $\text{CH}_2$ , 1 C, C-5), 48.53 ( $\text{CH}_2$ , 1 C, C-6), 47.18 ( $\text{CH}_2$ , 1 C, C-9), 46.99 ( $\text{CH}_2$ , 1 C, C-3), 44.52 ( $\text{CH}_2$ , 1 C, C-2) ppm.

**$^{11}\text{B-NMR}$**  (160 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ , 300.1 K): Keine Signale im Bereich –150–100 ppm.

**MS** (EI, 70 eV):  $\frac{m}{z}$  (%) = 275.12 (2,  $[\text{M} + \text{BH}_3 - 2\text{H}_2]^+$ ), 273.12 (2,  $[\text{M} + \text{BH}_3 - 3\text{H}_2]^+$ ), 265.14 (41,  $[\text{M}]^+$ ), 261.11 (3,  $[\text{M} - 2\text{H}_2]^+$ ), 250.12 (11,  $[\text{M} - \text{CH}_2 - \text{H}]^+$ ), 248.14 (11,  $[\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2]^+$ ), 235.11 (7,  $[\text{M} - \text{C}_2\text{H}_4 - 2\text{H}]^+$ ), 221.09 (9,  $[\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{O}_2]^+$ ), 205.10 (37,  $[\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2]^+$ ), 193.07 (25,  $[\text{C}_8\text{H}_9\text{N}_4\text{O}_2]^+$ ), 192.07 (22,  $[\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_2]^+$ ), 191.06 (9,  $[\text{C}_8\text{H}_7\text{N}_4\text{O}_2]^+$ ), 190.05 (10,  $[\text{C}_8\text{H}_6\text{N}_4\text{O}_2]^+$ ), 187.09 (16,  $[\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_4]^+$ ), 180.07 (13,  $[\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_3\text{O}_2]^+$ ), 179.06 (13,  $[\text{C}_8\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2]^+$ ), 178.05 (51,  $[\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_3\text{O}_2]^+$ ), 176.07 (19,  $[\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_3\text{O}]^+$ ), 175.10 (22,  $[\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_3]^+$ ), 166.05 (21,  $[\text{C}_7\text{H}_8\text{N}_3\text{O}_2]^+$ ), 164.07 (44,  $[\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_3\text{O}]^+$ ), 163.06 (52,  $[\text{C}_8\text{H}_9\text{N}_3\text{O}]^+$ ), 162.06 (43,  $[\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_3\text{O}]^+$ ), 150.06 (14,  $[\text{C}_7\text{H}_8\text{N}_3\text{O}]^+$ ), 149.05 (10,  $[\text{C}_7\text{H}_6\text{N}_3\text{O}]^+$ ), 148.04 (12,  $[\text{C}_7\text{H}_6\text{N}_3\text{O}]^+$ ), 147.07 (16,  $[\text{C}_8\text{H}_9\text{N}_3]^+$ ), 146.07 (35,  $[\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_3]^+$ ), 145.07 (21,  $[\text{C}_8\text{H}_7\text{N}_3]^+$ ), 144.06 (11,  $[\text{C}_8\text{H}_6\text{N}_3]^+$ ), 134.07 (20,  $[\text{C}_7\text{H}_8\text{N}_3]^+$ ), 133.07 (27,  $[\text{C}_8\text{H}_9\text{N}_2]^+$ ), 132.06 (78,  $[\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_2]^+$ ), 131.05 (41,  $[\text{C}_8\text{H}_7\text{N}_2]^+$ ), 120.06 (22,  $[\text{C}_7\text{H}_8\text{N}_2]^+$ ), 119.05 (28,  $[\text{C}_7\text{H}_7\text{N}_2]^+$ ), 118.05 (65,  $[\text{C}_7\text{H}_6\text{N}_2]^+$ ), 117.05 (13,  $[\text{C}_7\text{H}_5\text{N}_2]^+$ ), 105.05 (20,  $[\text{C}_6\text{H}_5\text{N}_2]^+$ ), 104.04 (25,  $[\text{C}_6\text{H}_4\text{N}_2]^+$ ), 99.09 (100,  $[\text{C}_5\text{H}_{11}\text{N}_2]^+$ ), 92.04 (18,  $[\text{C}_6\text{H}_6\text{N}]^+$ ), 91.04 (24,  $[\text{C}_6\text{H}_5\text{N}]^+$ ), 90.03 (11,  $[\text{C}_6\text{H}_4\text{N}]^+$ ).

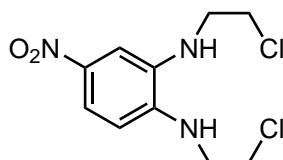
3 Die Signale der Aminogruppen (4-*H* und 7-*H*) liegen unter dem Wassersignal bei 2.02 ppm.

**HRMS** (EI, 70 eV,  $C_{12}H_{19}N_5O_2$ ):  $\frac{m}{z}$  = ber.: 265.153 87, gem.: 265.153 83,  $\Delta$  =  $-0.17$  ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3367 (w), 3324 (w), 3142 (br. w), 2892 (m), 2843 (m), 2863 (m), 2724 (w), 1594 (m), 1537 (m), 1468 (m), 1446 (m), 1405 (w), 1377 (w), 1361 (w), 1333 (w), 1312 (m), 1274 (s), 1259 (s), 1245 (s), 1192 (s), 1144 (m), 1133 (m), 1119 (w), 1098 (s), 1056 (m), 1040 (m), 1018 (m), 952 (w), 916 (m), 883 (w), 870 (m), 847 (w), 835 (w), 809 (m), 784 (w), 762 (w), 752 (m), 736 (m), 730 (m), 713 (m), 692 (m), 687 (m), 663 (m), 650 (m), 615 (m), 607 (m), 591 (w), 581 (m), 564 (w), 552 (w), 546 (m), 539 (m), 522 (m), 513 (m), 504 (m), 491 (m), 477 (m), 463 (w), 457 (w), 445 (w), 433 (m), 425 (m), 415 (m), 406 (s)  $cm^{-1}$ .

### 11.4.15 Synthese von

#### *N,N'*-(4-Nitro-1,2-phenylen)bis(2-chlorethylamin) (**103**)



**103**

2.08 g (6.80 mmol) *N,N'*-(4-Nitro-1,2-phenylen)bis(2-chloroacetamid) (**51**) wurden unter Stickstoffatmosphäre in 50 mL trockenem Tetrahydrofuran gelöst und auf  $-78^\circ C$  gekühlt. 28.0 mL Boran-Tetrahydrofuran (1 M in THF) wurden unter Rühren über 20 min hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 3 h bei  $-78^\circ C$  gerührt und anschließend im Kältebad aufwärmen lassen. Nach 19.5 h betrug die Temperatur noch  $8^\circ C$ . Das Kältebad wurde entfernt und das Reaktionsgemisch für 4 h bei Raumtemp. gerührt. Schließlich wurde die Lösung auf  $0^\circ C$  gekühlt und die gelbe Lösung auf eiskalte, verdünnte Natronlauge (50 mL Wasser und 25 mL Natronlauge (25 %) mit Eis auf 150 mL aufgefüllt) gegeben. Dabei kam es zu kräftiger Gasentwicklung und einer mehrstufigen Farbänderung zu Rot.

Das so erhaltene Gemisch wurde mit 100 mL Dichlormethan und 50 mL Natriumchlorid-Lösung versetzt und extrahiert. Die wässr. Phase wurde noch sechsmal mit je 50 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit 100 mL gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt und der rote Rückstand mit Dichlormethan über Kieselgel filtriert. Das so erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Kieselgel, Dichlormethan,  $R_f = 0.48$ ) aufgereinigt. Es wurde ein roter, kristalliner Feststoff erhalten. Durch mehrere weitere Trennungen der Mischfraktionen konnte die Gesamtausbeute erhöht werden.

**Ausb.:** 845 mg (3.04 mmol, 45 %).

**Smp.:**  $126^\circ C$ .

**$^1\text{H-NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ , 298.0 K, TMS):  $\delta$  = 7.73 (dd,  $^3J_{5,6}$  = 8.9 Hz,  $^4J_{5,3}$  = 2.6 Hz, 1 H, 5-*H*), 7.46 (d,  $^4J_{3,5}$  = 2.6 Hz, 1 H, 3-*H*), 6.64 (d,  $^3J_{6,5}$  = 8.9 Hz, 1 H, 6-*H*), 5.10 (br. s, 1 H, –NH–), 4.04 (br. s, 1 H, –NH–), 3.81 (t,  $^3J_{2'',1''}$  = 5.9 Hz, 2 H, 2''-*H*), 3.79 (t,  $^3J_{2',1'}$  = 6.1 Hz, 2 H, 2'-*H*), 3.63 (t,  $^3J_{1',2'}$  = 6.1 Hz, 2 H, 1'-*H*), 3.51 (t,  $^3J_{1'',2''}$  = 5.9 Hz, 2 H, 1''-*H*) ppm.

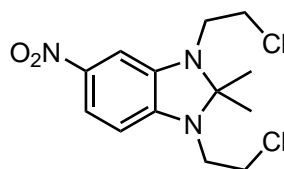
**$^{13}\text{C-NMR}$**  (125 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ , 298.0 K, TMS):  $\delta$  = 144.51 ( $\text{C}_q$ , 1 C, C-1), 139.70 ( $\text{C}_q$ , 1 C, C-4), 135.42 ( $\text{C}_q$ , 1 C, C-2), 118.52 (CH, 1 C, C-5), 108.85 (CH, 1 C, C-3), 108.07 (CH, 1 C, C-6), 46.88 ( $\text{CH}_2$ , 1 C, C-1''), 45.77 ( $\text{CH}_2$ , 1 C, C-1'), 44.31 ( $\text{CH}_2$ , 1 C, C-2''), 43.79 ( $\text{CH}_2$ , 1 C, C-2') ppm.

**MS** (EI, 70 eV):  $\frac{m}{z}$  (%) = 277.03 (30,  $[\text{M}]^+$ ), 242.06 (5,  $[\text{M} - \text{Cl}]^+$ ), 241.05 (5,  $[\text{M} - \text{HCl}]^+$ ), 240.05 (3,  $[\text{M} - \text{HCl} - \text{H}]^+$ ), 230.04 (8,  $[\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_2]^+$ ), 229.04 (5,  $[\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{N}_2]^+$ ), 226.03 (100,  $[\text{C}_9\text{H}_9\text{ClN}_3\text{O}_2]^+$ ), 192.07 (26,  $[\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_3\text{O}_2]^+$ ), 191.06 (8,  $[\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2]^+$ ), 190.06 (48,  $[\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_3\text{O}_2]^+$ ), 180.04 (10,  $[\text{C}_9\text{H}_9\text{ClN}_2]^+$ ), 178.06 (7,  $[\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_3\text{O}_2]^+$ ), 177.05 (10,  $[\text{C}_9\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_2]^+$ ), 165.05 (16,  $[\text{C}_7\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_2]^+$ ), 164.04 (59,  $[\text{C}_7\text{H}_6\text{N}_3\text{O}_2]^+$ ), 146.08 (18,  $[\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_3]^+$ ), 145.07 (8,  $[\text{C}_8\text{H}_7\text{N}_3]^+$ ), 132.06 (13,  $[\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_2]^+$ ), 131.06 (13,  $[\text{C}_8\text{H}_7\text{N}_2]^+$ ), 199.06 (12,  $[\text{C}_7\text{H}_7\text{N}_2]^+$ ), 118.05 (29,  $[\text{C}_7\text{H}_6\text{N}_2]^+$ ), 105.05 (6,  $[\text{C}_6\text{H}_5\text{N}_2]^+$ ), 104.05 (6,  $[\text{C} - 7\text{H}_6\text{N}]^+$ ), 92.05 (6,  $[\text{C}_6\text{H}_6\text{N}]^+$ ).

**HRMS** (EI, 70 eV,  $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2$ ):  $\frac{m}{z}$  = ber.: 277.038 48, gem.: 277.038 03,  $\Delta$  = –1.62 ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3347 (m), 3094 (w), 3003 (w), 2963 (w), 2924 (w), 2898 (w), 2862 (w), 2600 (w), 1588 (s), 1538 (m), 1480 (s), 1470 (s), 1445 (m), 1428 (m), 1383 (w), 1366 (w), 1350 (w), 1282 (s), 1267 (s), 1247 (s), 1226 (s), 1175 (s), 1144 (m), 1107 (s), 1095 (s), 1062 (m), 1027 (m), 987 (w), 962 (m), 855 (s), 805 (s), 744 (s), 724 (s), 670 (m), 641 (m), 622 (m), 593 (w), 586 (w), 579 (w), 572 (w), 563 (w), 555 (w), 550 (w), 519 (m), 512 (m), 507 (m), 499 (m), 491 (m), 484 (m), 474 (m), 461 (m), 455 (m), 430 (m), 423 (s), 418 (s), 412 (s), 405 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 11.4.16 Synthese von 1,3-Bis(2-chlorethyl)-2,2-dimethyl-5-nitro-2,3-dihydro-1*H*-benzo[*d*]imidazol (113)



113

180 mg (648  $\mu\text{mol}$ ) *N,N'*-(4-Nitro-1,2-phenylen)bis(2-chlorethylamin) (**103**) wurden mit 1.94 g (12.9 mmol) Natriumiodid und Molekularsieb (3 Å) unter Stickstoffatmosphäre und Lichtabschluss in 25 mL Aceton für 21 h bei Raumtemp. gerührt. Die gelb-orange Lösung wurde über Kieselgel filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der Rückstand wurde säulenchroma-

tographisch (Kieselgel, Dichlormethan,  $R_f = 0.47$ ) aufgereinigt. Es wurden rote, nadelförmige Kristalle erhalten. Das Produkt war das Aminoal mit zwei Chlorsubstituenten, welches etwa 10 % Monoiod-Derivat enthielt.

**Ausb.:** 200 mg (550  $\mu\text{mol}$ , 85 %, bereinigt).

**Smp.:** 125 °C.

**$^1\text{H-NMR}$**  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , 300.1 K):  $\delta = 7.58$  (dd,  $^3J_{6,7} = 8.5$  Hz,  $^4J_{6,4} = 2.3$  Hz, 1 H, 6-*H*), 6.89 (d,  $^4J_{4,6} = 2.3$  Hz, 1 H, 4-*H*), 6.35 (d,  $^3J_{7,6} = 8.5$  Hz, 1 H, 7-*H*), 3.79–3.72 (m, 4 H, 2'-*H*, 2''-*H*), 3.65 (t,  $^3J_{1',2'} = 6.7$  Hz, 2 H, 1'-*H*), 3.57 (t,  $^3J_{1'',2''} = 6.6$  Hz, 2 H, 1''-*H*), 1.44 (s, 6 H,  $-\text{CH}_3$ ) ppm.

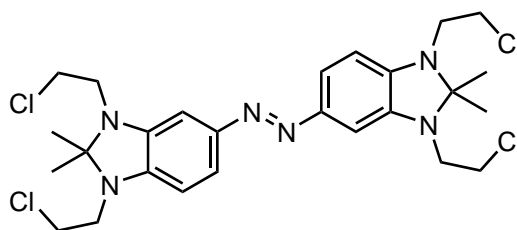
**$^{13}\text{C-NMR}$**  (125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , 300.1 K):  $\delta = 145.47$  ( $\text{C}_q$ , 1 C, C-7a), 139.21 ( $\text{C}_q$ , 1 C, C-3a), 138.45 ( $\text{C}_q$ , 1 C, C-5), 118.37 (CH, 1 C, C-6), 100.57 (CH, 1 C, C-7), 95.85 (CH, 1 C, C-4), 87.59 ( $\text{C}_q$ , 1 C, C-2), 44.08 ( $\text{CH}_2$ , 1 C, C-1''), 43.61 ( $\text{CH}_2$ , 1 C, C-1'), 42.29 ( $\text{CH}_2$ , 1 C, C-2''), 42.07 ( $\text{CH}_2$ , 1 C, C-2'), 23.77 ( $\text{CH}_3$ , 2 C,  $-\text{CH}_3$ ) ppm.

**MS** (EI, 70 eV):  $\frac{m}{z}$  (%) = 409.00 (1,  $[\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{ClIN}_3\text{O}_2]^+$ ), 393.98 (4,  $[\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{ClIN}_3\text{O}_2]^+$ ), 317.07 (8,  $[\text{M}]^+$ ), 302.05 (100,  $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$ ), 256.05 (44,  $[\text{M}-\text{NO}_2-\text{CH}_3]^+$ ), 208.08 (5,  $[\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{ClIN}_2]^+$ ), 205.08 (4,  $[\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2]^+$ ), 190.06 (5,  $[\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_3\text{O}_2]^+$ ), 158.08 (5,  $[\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2]^+$ ), 145.08 (8,  $[\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_2]^+$ ), 144.07 (8,  $[\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_2]^+$ ), 131.06 (4,  $[\text{C}_8\text{H}_7\text{N}_2]^+$ ), 109.55 (5,  $[\text{M}-2\text{C}_2\text{H}_5\text{Cl}]^{2+}$ ).

**HRMS** (EI, 70 eV,  $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2$ ):  $\frac{m}{z}$  = ber.: 317.069 78, gem.: 317.069 49,  $\Delta = -0.91$  ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 3091$  (w), 2967 (w), 2924 (m), 2958 (w), 1595 (m), 1523 (s), 1483 (s), 1450 (m), 1433 (m), 1416 (w), 1384 (w), 1366 (m), 1348 (m), 1312 (s), 1284 (s), 1262 (s), 1203 (m), 1181 (m), 1150 (m), 1125 (m), 1092 (s), 1074 (m), 1039 (m), 958 (w), 932 (w), 833 (s), 803 (m), 799 (m), 781 (w), 760 (w), 745 (s), 725 (s), 683 (m), 663 (m), 632 (m), 604 (m), 593 (w), 574 (w), 550 (m), 524 (w), 506 (m), 461 (w), 457 (w), 439 (m), 431 (m), 405 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 11.4.17 Synthese von 5,5'-Azobis[1,3-bis(2-chlorethyl)-2,2-dimethyl-2,3-dihydro-1*H*-benzo[*d*]imidazol] (163)



**163**

73 mg (231  $\mu\text{mol}$ ) 1,3-Bis(2-chlorethyl)-2,2-dimethyl-5-nitro-2,3-dihydro-1*H*-benzo[*d*]imidazol (**113**) wurden unter Stickstoffatmosphäre in 20 mL trockenem Tetrahydrofuran gelöst.

Im Stickstoffgegenstrom wurden unter Rühren 106 mg (2.80 mmol) Lithiumaluminiumhydrid portionsweise hinzugegeben. Nach beendeter Zugabe wurde für 21.5 h unter Rückfluss gerührt, wobei es zu einer Farbänderung zu dunkelrot kam. Das auf Raumtemp. abgekühlte Reaktionsgemisch wurde vorsichtig mit 10 mL Methanol versetzt, auf Celite® 545 gegeben und mit Dichlormethan filtriert. Der nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. erhaltene Feststoff wurde säulenchromatographisch (Kieselgel, Dichlormethan) aufgereinigt. Es wurde ein purpurroter Feststoff erhalten. Dieser wurde in 10 mL Diethylether gelöst, woraufhin nach ~1 h wenig dunkelrote Kristalle ausfielen. Nach Kühlen auf  $-18^{\circ}\text{C}$  wurde der Diethylether abdekantiert und der Rückstand mit 40 mL *n*-Pentan gewaschen und i. Vak. getrocknet. Es wurden dunkelrote Kristalle erhalten ( $R_f = 0.37$ , Dichlormethan (DCM)).

**Ausb.:** 7 mg (12  $\mu\text{mol}$ , 5 %).

**Smp.:** 177–185  $^{\circ}\text{C}$  (Zersetzung).

**$^1\text{H-NMR}$**  (600 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ , 298.0 K, TMS):  $\delta = 7.13$  (dd,  $^3J_{6,7} = ^3J_{6',7'} = 7.9$  Hz,  $^4J_{6,4} = ^4J_{6',4'} = 1.7$  Hz, 2 H, 6-*H*, 6'-*H*), 6.78 (d,  $^4J_{4,6} = ^4J_{4',6'} = 1.6$  Hz, 2 H, 4-*H*, 4'-*H*), 6.36 (d,  $^3J_{7,6} = ^3J_{7',6'} = 7.9$  Hz, 2 H, 7-*H*, 7'-*H*), 3.73 (t,  $^3J_{\text{CH}_2\text{Cl}, \text{N}^1\text{CH}_2} = ^3J_{\text{CH}_2\text{Cl}, \text{N}^{1'}\text{CH}_2} = 6.9$  Hz, 4 H,  $\text{N}^1\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ ,  $\text{N}^{1'}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ ), 3.72 (t,  $^3J_{\text{CH}_2\text{Cl}, \text{N}^3\text{CH}_2} = ^3J_{\text{CH}_2\text{Cl}, \text{N}^{3'}\text{CH}_2} = 6.9$  Hz, 4 H,  $\text{N}^3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ ,  $\text{N}^{3'}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ ), 3.53 (t,  $^3J_{\text{N}^1\text{CH}_2, \text{CH}_2\text{Cl}} = ^3J_{\text{N}^{1'}\text{CH}_2, \text{CH}_2\text{Cl}} = 7.0$  Hz, 4 H,  $\text{N}^1\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ ,  $\text{N}^{1'}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ ), 3.50 (t,  $^3J_{\text{N}^3\text{CH}_2, \text{CH}_2\text{Cl}} = ^3J_{\text{N}^{3'}\text{CH}_2, \text{CH}_2\text{Cl}} = 7.0$  Hz, 4 H,  $\text{N}^3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ ,  $\text{N}^{3'}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ ), 1.40 (s, 12 H,  $-\text{CH}_3$ ) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (150 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ , 298.0 K, TMS):  $\delta = 147.56$  ( $\text{C}_q$ , 2 C, *C*-5, *C*-5'), 142.94 ( $\text{C}_q$ , 2 C, *C*-7*a*, *C*-7*a'*), 141.49 ( $\text{C}_q$ , 2 C, *C*-3*a*, *C*-3*a'*), 122.78 (CH, 2 C, *C*-6, *C*-6'), 103.08 (CH, 2 C, *C*-7, *C*-7'), 92.32 (CH, 2 C, *C*-4, *C*-4'), 87.98 ( $\text{C}_q$ , 2 C, *C*-2, *C*-2'), 46.01 ( $\text{CH}_2$ , 2 C,  $\text{N}^3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ ,  $\text{N}^{3'}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ ), 45.75 ( $\text{CH}_2$ , 2 C,  $\text{N}^1\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ ,  $\text{N}^{1'}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ ), 43.18 ( $\text{CH}_2$ , 2 C,  $\text{N}^3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ ,  $\text{N}^{3'}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ ), 43.15 ( $\text{CH}_2$ , 2 C,  $\text{N}^1\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ ,  $\text{N}^{1'}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ ), 23.70 ( $\text{CH}_3$ , 4 C,  $-\text{CH}_3$ ) ppm.

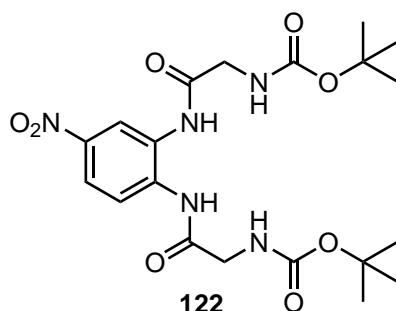
**MS** (EI, 70 eV):  $\frac{m}{z}$  (%) = 570.13 (14,  $[\text{M}]^+$ ), 555.11 (76,  $[\text{M} - \text{CH}_3]^+$ ), 519.13 (21,  $[\text{M} - \text{CH}_3 - \text{HCl}]^+$ ), 477.09 (19,  $[\text{M} - 2\text{CH}_3 - \text{C}_2\text{H}_4\text{Cl}]^+$ ), 441.11 (9,  $[\text{M} - 2\text{CH}_3 - \text{C}_2\text{H}_4\text{Cl} - \text{HCl}]^+$ ), 336.09 (7,  $[\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_4]^+$ ), 287.08 (4,  $[\frac{\text{M}}{2} + 2\text{H}]^+$ ), 272.06 (34,  $[\frac{\text{M}}{2} + 2\text{H} - \text{CH}_3]^+$ ), 256.04 (49,  $[\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_2]^+$ ), 236.08 (4,  $[\frac{\text{M}}{2} + 2\text{H} - \text{CH}_3 - \text{HCl}]^+$ ), 220.07 (10,  $[\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{ClN}_2]^+$ ), 209.06 (10,  $[\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{ClN}_3]^+$ ), 193.04 (11,  $[\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{ClN}_2]^+$ ), 160.08 (8,  $[\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_3]^+$ ), 159.08 (6,  $[\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_3]^+$ ), 158.08 (7,  $[\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2]^+$ ), 157.07 (6,  $[\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_2]^+$ ), 145.07 (19,  $[\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_2]^+$ ), 131.06 (8,  $[\text{C}_8\text{H}_7\text{N}_2]^+$ ), 118.05 (5,  $[\text{C}_7\text{H}_6\text{N}_2]^+$ ), 117.05 (5,  $[\text{C}_7\text{H}_5\text{N}_2]^+$ ), 104.04 (5,  $[\text{C}_6\text{H}_4\text{N}_2]^+$ ).

**HRMS** (EI, 70 eV,  $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{Cl}_4\text{N}_6$ ):  $\frac{m}{z} = \text{ber.}: 570.15990$ ,  $\text{gem.}: 570.15878$ ,  $\Delta = -1.98$  ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 3077$  (w), 2976 (m), 2961 (m), 2929 (m), 2912 (m), 2853 (m), 2707 (w), 1596 (s), 1493 (s), 1488 (s), 1465 (s), 1454 (s), 1446 (s), 1438 (s), 1404 (m), 1386 (m), 1367 (s), 1315 (s), 1296 (s), 1249 (s), 1207 (m), 1177 (s), 1164 (s), 1147 (s), 1128 (s), 1109 (s), 1077

(m), 1057 (m), 1041 (m), 1031 (m), 977 (m), 955 (m), 914 (m), 880 (m), 844 (s), 801 (s), 781 (m), 753 (m), 738 (s), 716 (s), 692 (m), 668 (m), 644 (s), 624 (s), 596 (m), 591 (m), 567 (m), 526 (s), 509 (s), 475 (m), 459 (s), 436 (m), 426 (m), 415 (m), 402 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 11.4.18 Synthese von *N,N'*-(4-Nitro-1,2-phenylen)bis[2-(*tert*-butyloxy-carbonyl)aminoacetamid] (**122**)



151 mg (98.8  $\mu\text{mol}$ ) 4-Nitro-1,2-phenyldiamin (**42**) und 620 mg (2.28 mmol) Boc-Glycin-*N*-hydroxysuccinimidester (**120**) wurden in 5 mL Pyridin gelöst und für 15 min bei 20 °C im Ultraschallbad beschallt. Nachdem die dünnschichtchromatographische Reaktionskontrolle keine signifikante Umsetzung zeigte, wurde das Gemisch für 15 h unter Rückfluss gerührt. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt und das Rohprodukt mehrmals säulenchromatographisch (Kieselgel, Dichlormethan:Methanol:Ammoniak = 80:8:1, Aceton:*n*-Pentan = 1:1, Dichlormethan:Aceton = 10:1) aufgereinigt. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels blieb das Produkt ( $R_f = 0.23$ , Dichlormethan:Aceton = 10:1) in Form eines gelben Harzes zurück, konnte jedoch nicht vollständig rein erhalten werden.

**Ausb.:** 20.2 mg (43.2  $\mu\text{mol}$ , 4 %).

**Smp.:** 173 °C (Zersetzung).

**$^1\text{H-NMR}$**  (600 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ , 298.0 K):  $\delta = 8.47$  (d,  $^4J_{3,5} = 2.0$  Hz, 1 H, 3-*H*), 8.28 (t,  $^3J_{\text{NHBoc},2'} = 5.7$  Hz, 1 H, 2'-*NHBoc*), 8.19 (dd,  $^3J_{5,6} = 8.9$  Hz,  $^4J_{5,3} = 2.2$  Hz, 1 H, 5-*H*), 7.92 (d,  $^3J_{6,5} = 8.9$  Hz, 1 H, 6-*H*), 7.47 (t,  $^3J_{\text{NHBoc},2''} = 5.9$  Hz, 1 H, 2''-*NHBoc*), 5.51 (d,  $^3J_{2',\text{NHBoc}} = 6.3$  Hz, 2 H, 2'-*H*), 4.63 (d,  $^3J_{2'',\text{NHBoc}} = 5.8$  Hz, 2 H, 2''-*H*), 1.40 (s, 9 H,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.36 (s, 9 H,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ) ppm.

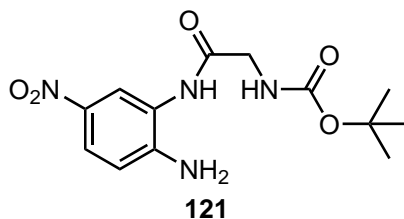
**$^{13}\text{C-NMR}$**  (150 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ , 298.0 K):  $\delta = 156.73$  ( $\text{C}_q$ , 2 C,  $-\text{NC}(\text{O})\text{O}-$ ), 155.69 ( $\text{C}_q$ , 1 C, *C*-1''), 155.47 ( $\text{C}_q$ , 1 C, *C*-1'), 142.91 ( $\text{C}_q$ , 1 C, *C*-4), 141.26 ( $\text{C}_q$ , 1 C, *C*-2), 139.31 ( $\text{C}_q$ , 1 C, *C*-1), 117.86 (CH, 1 C, *C*-5), 114.82 (CH, 1 C, *C*-3), 111.60 (CH, 1 C, *C*-6), 79.27 ( $\text{C}_q$ , 1 C,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 78.36 ( $\text{C}_q$ , 1 C,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 49.34 ( $\text{CH}_2$ , 1 C, *C*-2'), 37.00 ( $\text{CH}_2$ , 1 C, *C*-2''), 28.19 ( $\text{CH}_3$ , 3 C,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 27.97 ( $\text{CH}_3$ , 3 C,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ) ppm.

**MS** (MALDI):  $\frac{m}{z}$  (%) = 506 (25,  $[M + K]^+$ ), 490 (100,  $[M + Na]^+$ ).

**MS** (EI, 70 eV):  $\frac{m}{z}$  (%) = 236.07 (100,  $[C_9H_8N_4O_4]^+$ ), 218.06 (27,  $[C_{10}H_8N_3O_3]^+$ ), 192.07 (99,  $[C_8H_8N_4O_2]^+$ ), 191.07 (87,  $[C_8H_7N_4O_2]^+$ ), 164.05 (64,  $[C_7H_6N_3O_2]^+$ ), 145.07 (44,  $[C_8H_7N_3]^+$ ), 118.06 (49,  $[C_7H_6N_2]^+$ ).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3357 (w), 3319 (w), 3230 (w), 3049 (w), 2964 (m), 2928 (m), 2856 (w), 1720 (m), 1687 (s), 1618 (w), 1596 (w), 1520 (s), 1469 (m), 1453 (m), 1424 (m), 1410 (w), 1391 (m), 1369 (m), 1338 (s), 1281 (s), 1258 (s), 1220 (m), 1154 (s), 1123 (s), 1087 (s), 1060 (s), 1023 (s), 959 (m), 950 (m), 932 (m), 900 (m), 891 (m), 856 (m), 833 (s), 820 (s), 797 (s), 764 (s), 749 (s), 741 (s), 707 (s), 686 (s), 673 (m), 655 (s), 511 (m), 495 (m), 488 (m), 465 (m), 451 (m), 434 (m), 423 (m), 402 (s)  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 11.4.19 Synthese von *N*-(2-Amino-5-nitrophenyl)-2-(*tert*-butoxycarbonyl)aminoacetamid (**121**)



1.00 g (6.53 mmol) 4-Nitro-1,2-phenyldiamin (**42**) wurden unter Stickstoffatmosphäre in 40 mL trockenem Dichlormethan und 2.0 mL (14 mmol) Triethylamin suspendiert. 2.00 g (7.18 mmol) Boc-Glycin-*N*-hydroxysuccinimidester (**120**) wurden im Stickstoffgegenstrom zugegeben und mit weiteren 10 mL trockenem Dichlormethan in Lösung gebracht. Die rote Suspension wurde für 23 h bei Raumtemp. gerührt und anschließend für 5.5 h unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt und das Edukt ( $R_f = 0.28$ ) säulenchromatographisch (Kieselgel, Dichlormethan:Methanol = 10:0.1 mit schrittweiser Erhöhung des Methanol-Gehalts um 1 % pro Liter) von den langsamer laufenden Produkten abgetrennt. Nach Entfernen des Lösungsmittels blieb ein harziger gelber Feststoff zurück.

Eine Fällung aus einem Gemisch aus 20 mL Ethanol und 75 mL Chloroform blieb erfolglos. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt und die zurückgebliebene zähe Masse mit 55 mL Chloroform versetzt. Nach dem erneuten Entfernen des Lösungsmittels wurde ein gelber, schaumiger Rückstand erhalten, welcher mit 25 mL Chloroform versetzt wurde. Nach etwa einminütigem Schwenken fiel ein hellgelber Feststoff aus, woraufhin das Gemisch für 2.5 h stehen gelassen wurde. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit 30 mL Chloroform gewaschen und zunächst im Luftstrom und anschließend i. Vak. getrocknet.



Das Filtrat wurde erneut i. Vak. eingengt und mit 20 mL Chloroform und 175 mL *n*-Pentan versetzt. Dabei flockte weiterer gelber Feststoff aus, welcher wiederum abfiltriert und getrocknet wurde. Dieser wurde, da es kein reines Produkt war, in 10 mL Ethanol gelöst und bei Raumtemp. mit 40 mL Hexan überschichtet. Der so erhaltene Feststoff wurde abfiltriert, mit Hexan gewaschen und getrocknet.

**Ausb.:** 1.17 g (3.77 mmol, 58 %).

**Smp.:** 176 °C (Zersetzung)

**Lit.:** 178–179 °C.<sup>[558]</sup>

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 299.9 K):  $\delta$  = 9.25 (s, 1 H, 1-NH–), 8.14 (d,  $^4J_{6,4}$  = 2.3 Hz, 1 H, 6-*H*), 7.86 (dd,  $^3J_{4,3}$  = 9.1 Hz,  $^4J_{4,6}$  = 2.7 Hz, 1 H, 4-*H*), 7.08 (t,  $^3J_{\text{NH}^{\text{Boc}},2'}$  = 5.7 Hz, 1 H, –NH<sup>Boc</sup>), 6.75 (d,  $^3J_{3,4}$  = 9.1 Hz, 1 H, 3-*H*), 6.49 (s, 2 H, –NH<sub>2</sub>), 3.77 (d,  $^3J_{2',\text{NH}^{\text{Boc}}}$  = 5.9 Hz, 2 H, 2'-*H*), 1.40 (s, 9 H, –C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 299.9 K):  $\delta$  = 168.98 (C<sub>q</sub>, 1 C, C-1'), 156.01 (C<sub>q</sub>, 1 C, –NC(O)O–), 149.54 (C<sub>q</sub>, 1 C, C-2), 135.40 (C<sub>q</sub>, 1 C, C-5), 123.13 (CH, 1 C, C-4), 121.93 (CH, 1 C, C-6), 121.13 (C<sub>q</sub>, 1 C, C-1), 113.51 (CH, 1 C, C-3), 78.18 (C<sub>q</sub>, 1 C, –C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 43.70 (CH<sub>2</sub>, 1 C, C-2'), 28.20 (CH<sub>3</sub>, 3 C, –C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ppm.

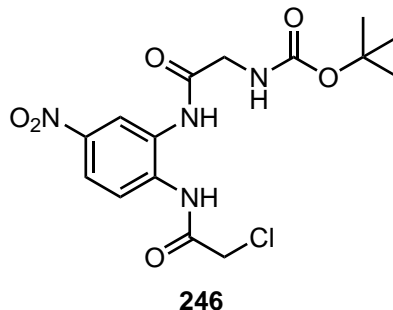
**MS** (EI, 70 eV):  $\frac{m}{z}$  (%) = 310.13 (3, [M]<sup>+</sup>), 254.07 (5, [M – C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> + H]<sup>+</sup>), 237.07 (10, [M – OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]<sup>+</sup>), 236.06 (17, [C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>]<sup>+</sup>), 192.07 (5, [C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>), 191.06 (14, [C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>), 181.05 (9, [M – CH<sub>2</sub>NHC(O)OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> + H]<sup>+</sup>), 180.04 (100, [M – CH<sub>2</sub>NHC(O)OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]<sup>+</sup>), 179.04 (7, [C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>]<sup>+</sup>), 164.05 (10, [C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>), 163.04 (5, [C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>), 153.06 (29, [C<sub>6</sub>H<sub>7</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>), 145.07 (4, [C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>N<sub>3</sub>]<sup>+</sup>), 136.06 (6, [C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>), 134.05 (7, [C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>), 107.06 (6, [C<sub>6</sub>H<sub>7</sub>N<sub>2</sub>]<sup>+</sup>), 106.06 (6, [C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub>]<sup>+</sup>), 105.05 (8, [C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>N<sub>2</sub>]<sup>+</sup>).

**HRMS** (EI, 70 eV, C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>):  $\frac{m}{z}$  = ber.: 310.127 72, gem.: 310.127 55,  $\Delta$  = –0.56 ppm.

**HRMS** (ESI–, C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub><sup>–</sup>):  $\frac{m}{z}$  = ber.: 309.120 44, gem.: 309.120 60,  $\Delta$  = 0.52 ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3497 (w), 3384 (m), 3349 (m), 3290 (m), 3238 (w), 3201 (w), 3071 (w), 2980 (m), 2941 (w), 1715 (w), 1695 (m), 1687 (m), 1679 (s), 1622 (s), 1587 (m), 1526 (m), 1521 (m), 1479 (s), 1458 (m), 1440 (m), 1401 (m), 1391 (m), 1367 (m), 1295 (s), 1274 (s), 1263 (m), 1250 (m), 1235 (m), 1198 (m), 1159 (s), 1097 (m), 1052 (m), 1030 (m), 958 (m), 933 (m), 906 (m), 862 (m), 839 (m), 788 (m), 752 (m), 734 (m), 705 (m), 648 (m), 616 (m), 580 (m), 550 (m), 525 (m), 461 (m), 448 (m), 439 (m), 422 (m) cm<sup>–1</sup>.

### 11.4.20 Synthese von *N*-[2-(2-chloracetyl-amino)-5-nitrophenyl]-2-(*tert*-butyloxycarbonyl)aminoacetamid (**246**)



In 25 mL Toluol wurden 253 mg (815  $\mu$ mol) *N*-(2-Amino-5-nitrophenyl)-2-(*tert*-butyloxycarbonyl)aminoacetamid (**121**) suspendiert, mit 449  $\mu$ L (3.22 mmol) Triethylamin versetzt und auf 72 °C erwärmt. Zu der Suspension wurden 70.6  $\mu$ L (886  $\mu$ mol) Chloressigsäurechlorid (**50**), gelöst in 5 mL Toluol zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde für 35 min auf 90 °C erhitzt und für 1 h unter Rückfluss gerührt. Schließlich wurde für 16 h bei Raumtemp. gerührt.

Zu der Suspension wurden 40 mL Chloroform, 25 mL Wasser sowie 15 mL gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung gegeben und die Phasen getrennt. Die wässr. Phase wurde noch zweimal mit je 25 mL Chloroform extrahiert, die vereinigten org. Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der Rückstand wurde mehrfach säulenchromatographisch (Kieselgel, Dichlormethan:Methanol = 10:0.3, Dichlormethan  $\rightarrow$  Dichlormethan:Methanol = 10:0.3) aufgereinigt. Es wurde ein gelblicher Feststoff ( $R_f$  = 0.24, Dichlormethan:Methanol = 10:0.3) erhalten.

**Ausb.:** 21 mg (55  $\mu$ mol, 7 %).

**Smp.:** 122 °C.

**$^1\text{H-NMR}$**  (600 MHz, DMSO- $d_6$ , 300.0 K):  $\delta$  = 9.97 (s, 1 H, 1-NH–), 9.72 (s, 1 H, 2-NH–), 8.48 (d,  $^4J_{6,4}$  = 2.5 Hz, 1 H, 6-H), 8.07 (dd,  $^3J_{4,3}$  = 9.0 Hz,  $^4J_{4,6}$  = 2.7 Hz, 1 H, 4-H), 7.94 (d,  $^3J_{3,4}$  = 9.0 Hz, 1 H, 3-H), 7.17 (t,  $^3J_{\text{NH}Boc,2'}$  = 5.7 Hz, 1 H, –NH*Boc*), 4.41 (s, 2 H, 2'-H), 3.83 (d,  $^3J_{2',\text{NH}Boc}$  = 5.9 Hz, 2 H, 2'-H), 1.41 (s, 9 H, –C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (150 MHz, DMSO- $d_6$ , 300.0 K):  $\delta$  = 169.31 (C<sub>q</sub>, 1 C, C-1'), 165.54 (C<sub>q</sub>, 1 C, C-1''), 156.01 (C<sub>q</sub>, 1 C, –NC(O)O–), 143.61 (C<sub>q</sub>, 1 C, C-5), 135.90 (C<sub>q</sub>, 1 C, C-2), 130.30 (C<sub>q</sub>, 1 C, C-1), 124.39 (CH, 1 C, C-3), 120.21 (CH, 1 C, C-4), 119.53 (CH, 1 C, C-6), 78.29 (C<sub>q</sub>, 1 C, –C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 43.87 (CH<sub>2</sub>, 1 C, C-2'), 43.35 (CH<sub>2</sub>, 1 C, C-2''), 28.19 (CH<sub>3</sub>, 3 C, –C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ppm.

**MS** (EI, 70 eV):  $\frac{m}{z}$  (%) = 386.09 (0.4, [M]<sup>+</sup>), 330.03 (7, [M – OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> + H]<sup>+</sup>), 313.03 (4, [M – OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]<sup>+</sup>), 256.01 (52, [M – CH<sub>2</sub>NH*Boc*]<sup>+</sup>), 240.01 (5, [C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>]<sup>+</sup>), 239.01 (8, [C<sub>9</sub>H<sub>6</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>]<sup>+</sup>), 237.06 (8, [M – C(O)OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> – CH<sub>2</sub>Cl + H]<sup>+</sup>), 229.02

(14,  $[M - C(O)CH_2NHBoc^+H]^+$ ), 213.03 (4,  $[C_8H_8ClN_3O_2]^+$ ), 193.05 (11,  $[C_8H_7N_3O_3]^+$ ), 180.04 (100,  $[C_7H_6N_3O_3]^+$ ), 179.03 (7,  $[C_7H_5N_3O_3]^+$ ), 164.05 (9,  $[C_7H_6N_3O_2]^+$ ), 163.04 (5,  $[C_7H_5N_3O_2]^+$ ), 134.05 (9,  $[C_7H_6N_2O]^+$ ), 133.04 (5,  $[C_7H_5N_2O]^+$ ), 118.05 (4,  $[C_7H_6N_2]^+$ ), 105.05 (9,  $[C_6H_5N_2]^+$ ).

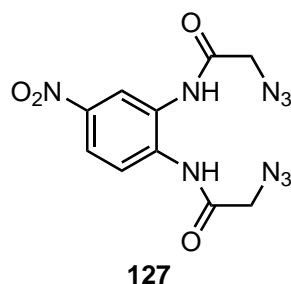
**HRMS** (ESI<sup>−</sup>,  $C_{15}H_{18}ClN_4O_6^-$ ):  $\frac{m}{z}$  = ber.: 385.092 04, gem.: 385.092 32,  $\Delta$  = 0.75 ppm.

**HRMS** (ESI<sup>−</sup>,  $C_{15}H_{19}ClN_4O_6 + Cl^-$ ):  $\frac{m}{z}$  = ber.: 421.068 71, gem.: 421.069 08,  $\Delta$  = 0.88 ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3400 (w), 3376 (w), 3236 (w), 3205 (w), 3009 (w), 2978 (w), 2935 (w), 1712 (m), 1672 (s), 1616 (w), 1591 (w), 1557 (m), 1504 (s), 1478 (m), 1424 (w), 1408 (w), 1394 (w), 1367 (m), 1348 (m), 1333 (m), 1285 (m), 1247 (m), 1233 (m), 1164 (s), 1084 (w), 1052 (w), 1032 (w), 976 (w), 944 (m), 920 (w), 895 (w), 866 (w), 835 (w), 822 (m), 777 (w), 737 (m), 714 (m), 625 (w), 583 (m), 562 (m), 554 (m), 543 (m), 520 (m), 503 (m), 470 (w), 460 (w), 452 (w), 448 (w), 428 (w), 421 (w), 408 (w)  $cm^{-1}$ .

### 11.4.21 Synthese von

#### *N,N'*-(4-Nitro-1,2-phenylen)bis(2-azidacetamid) (**127**)



2.25 g (7.36 mmol) *N,N'*-(4-Nitro-1,2-phenylen)bis(2-chloracetamid) (**51**) wurden mit 2.50 g (38.4 mmol) Natriumazid für 24 h in 50 mL Aceton unter Rückfluss gerührt. Nach dem Abkühlen wurde über Kieselgel filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt, bis ein zähflüssiger Rückstand übrig blieb. Dieser wurde in 100 mL Dichlormethan gelöst. Dabei blieb ein brauner Feststoff zurück, welcher abfiltriert und mit 20 mL Dichlormethan gewaschen wurde. Die vereinigten Filtrate wurde mit weiteren 40 mL Dichlormethan versetzt. Durch das Übersichten mit *n*-Pentan konnten hellgelbe, nadelförmige Kristalle erhalten werden, die mit *n*-Pentan gewaschen und getrocknet wurden. Weitere Zugabe von *n*-Pentan zum Filtrat lieferte noch zwei Produktfraktionen in Form von beige-gelben Kristallen sowie beigem Pulver, welche ebenfalls jeweils abfiltriert, mit *n*-Pentan gewaschen und getrocknet wurden.

**Ausb.:** 1.91 g (6.00 mmol, 82 %).

**Smp.:** 118 °C.

**$^1\text{H-NMR}$**  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , 298.0 K):  $\delta$  = 9.92 (s, 2 H,  $-\text{NH}-$ ), 8.46 (d,  $^4J_{3,5} = 2.7$  Hz, 1 H, 3-*H*), 8.10 (dd,  $^3J_{5,6} = 9.0$  Hz,  $^4J_{5,3} = 2.7$  Hz, 1 H, 5-*H*), 7.99 (d,  $^3J_{6,5} = 9.0$  Hz, 1 H, 6-*H*), 4.15 (s, 2 H,  $-\text{CH}_2\text{N}_3$ ), 4.13 (s, 2 H,  $-\text{CH}_2\text{N}_3$ ) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , 298.0 K):  $\delta$  = 167.41 ( $\text{C}_q$ , 1 C,  $-\text{NHC}(\text{O})-$ ), 167.33 ( $\text{C}_q$ , 1 C,  $-\text{NHC}(\text{O})-$ ), 143.40 ( $\text{C}_q$ , 1 C, *C*-4), 136.40 ( $\text{C}_q$ , 1 C, *C*-1), 129.51 ( $\text{C}_q$ , 1 C, *C*-2), 124.34 (CH, 1 C, *C*-6), 120.68 (CH, 1 C, *C*-5), 120.23 (CH, 1 C, *C*-3), 51.34 ( $\text{CH}_2$ , 1 C,  $-\text{CH}_2\text{N}_3$ ), 51.22 ( $\text{CH}_2$ , 1 C,  $-\text{CH}_2\text{N}_3$ ) ppm.

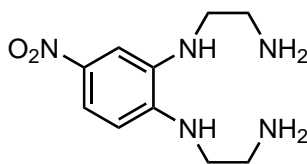
**MS** (EI, 70 eV):  $\frac{m}{z}$  (%) = 319.07 (14,  $[\text{M}]^+$ ), 263.04 (93,  $[\text{M} - \text{CH}_2\text{N}_3]^+$ ), 246.03 (5,  $[\text{M} - \text{CH}_2\text{N}_3 + \text{H} - \text{H}_2\text{O}]^+$ ), 236.05 (6,  $[\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_4]^+$ ), 235.04 (20,  $[\text{C}_9\text{H}_7\text{N}_4\text{O}_4]^+$ ), 218.04 (7,  $[\text{C}_9\text{H}_6\text{N}_4\text{O}_3]^+$ ), 208.03 (11,  $[\text{C}_8\text{H}_6\text{N}_3\text{O}_4]^+$ ), 207.04 (28,  $[\text{C}_7\text{H}_5\text{N}_5\text{O}_3]^+$ ), 206.01 (70,  $[\text{C}_8\text{H}_4\text{N}_3\text{O}_4]^+$ ), 191.03 (20,  $[\text{M} - \text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}_3 - \text{N}_3 - \text{H}_2]^+$ ), 190.02 (8,  $[\text{C}_8\text{H}_4\text{N}_3\text{O}_3]^+$ ), 180.03 (100,  $[\text{M} - \text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}_3 - \text{CH}_2\text{N}_3 + \text{H}]^+$ ), 179.03 (61,  $[\text{C}_7\text{H}_5\text{N}_3\text{O}_3]^+$ ), 178.02 (20,  $[\text{C}_7\text{H}_4\text{N}_3\text{O}_3]^+$ ), 164.04 (9,  $[\text{C}_7\text{H}_6\text{N}_3\text{O}_2]^+$ ), 163.03 (19,  $[\text{C}_7\text{H}_5\text{N}_3\text{O}_2]^+$ ), 149.03 (23,  $[\text{C}_7\text{H}_5\text{N}_2\text{O}_2]^+$ ), 134.04 (44,  $[\text{C}_7\text{H}_6\text{N}_2\text{O}]^+$ ), 133.04 (41,  $[\text{C}_7\text{H}_5\text{N}_2\text{O}]^+$ ), 121.04 (11,  $[\text{C}_6\text{H}_5\text{N}_2\text{O}]^+$ ), 120.03 (9,  $[\text{C}_6\text{H}_4\text{N}_2\text{O}]^+$ ), 118.05 (9,  $[\text{C}_7\text{H}_6\text{N}_2]^+$ ), 117.04 (10,  $[\text{C}_7\text{H}_5\text{N}_2]^+$ ), 106.05 (16,  $[\text{C}_6\text{H}_6\text{N}_2]^+$ ), 105.04 (68,  $[\text{C}_6\text{H}_5\text{N}_2]^+$ ), 104.03 (12,  $[\text{C}_6\text{H}_4\text{N}_2]^+$ ), 94.05 (8,  $[\text{C}_6\text{H}_8\text{N}]^+$ ), 90.03 (12,  $[\text{C}_6\text{H}_4\text{N}]^+$ ).

**HRMS** (EI, 70 eV,  $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_9\text{O}_4$ ):  $\frac{m}{z}$  = ber.: 319.077 75, gem.: 319.078 09,  $\Delta$  = 1.07 ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3256 (br. m), 3091 (w), 3074 (w), 3054 (w), 3035 (w), 3027 (w), 2972 (w), 2921 (w), 2298 (w), 2221 (w), 2199 (w), 2105 (s), 1668 (s), 1616 (w), 1592 (m), 1506 (s), 1480 (s), 1417 (m), 1347 (s), 1322 (m), 1282 (s), 1256 (m), 1224 (s), 1209 (s), 1133 (m), 1086 (m), 1005 (w), 997 (w), 980 (w), 959 (m), 908 (m), 854 (w), 833 (m), 818 (m), 744 (s), 718 (m), 692 (m), 683 (m), 678 (m), 671 (m), 661 (m), 582 (m), 532 (m), 473 (m), 458 (m), 446 (m), 410 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 11.4.22 Synthese von

##### $N^1, N^{1'}$ -(4-Nitro-1,2-phenylen)bis(ethan-1,2-diamin) (**117**)



**117**

1.00 g (3.14 mmol)  $N, N'$ -(4-Nitro-1,2-phenylen)bis(2-azidacetamid) (**127**) wurde im Stickstoffgegenstrom in 50 mL trockenem Tetrahydrofuran gelöst und auf 0 °C gekühlt. In der Kälte wurden unter Rühren 8.5 mL Boran-Dimethylsulfid (2 M in THF) über 13 min zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde für weitere 30 min bei 0 °C und für 24 h unter Rückfluss

gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemp. wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand langsam mit 50 mL Methanol versetzt (Gasentwicklung und Farbumschlag von Gelb nach Rot). Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt und der rote Rückstand langsam mit 20 mL Salzsäure (2 M) versetzt und für 1 h 45 min bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wurden 5 mL konz. Salzsäure vorsichtig zugegeben und für weitere 30 min bei Raumtemp. gerührt. Die Lösung wurde auf 0 °C gekühlt, langsam mit 25 mL eiskalter Natronlauge (40 %) versetzt und anschließend mit 100 mL Dichlormethan extrahiert. Die wässr. Phase wurde mit 20 mL gesättigter Natriumchlorid-Lösung versetzt, aufgrund unzureichender Phasentrennung mit Natriumchlorid nahezu gesättigt und erneut mit 100 mL Dichlormethan extrahiert. Da die Phasentrennungen mit Dichlormethan schlecht waren, wurde noch fünfmal mit je 50 mL Chloroform extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit 100 mL gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Calciumchlorid getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der dunkelrote Feststoff wurde säulenchromatographisch (Kieselgel, Dichlormethan:Methanol:Ammoniak = 15:2.5:0.3) aufgerinigt. Es wurde ein orange-roter Feststoff ( $R_f = 0.04$ ) erhalten.

**Ausb.:** 297 mg (1.24 mmol, 39 %).

**Smp.:** 110.5 °C.

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, DMSO- $d_6$ , 299.8 K):  $\delta$  = 7.59 (dd,  $^3J_{Ar-5,Ar-6} = 8.8$  Hz,  $^4J_{Ar-5,Ar-3} = 2.6$  Hz, 1 H, *Ar-5-H*), 7.16 (d,  $^4J_{Ar-3,Ar-5} = 2.6$  Hz, 1 H, *Ar-3-H*), 6.52 (d,  $^3J_{Ar-6,Ar-5} = 8.9$  Hz, 1 H, *Ar-6-H*), 6.12 (br. s, 1 H,  $-N^1H-$ ), 5.07 (t,  $^3J_{N^{1'},H,1'} = 5.0$  Hz, 1 H,  $-N^{1'}H-$ ), 3.20 (t,  $^3J_{1,2} = 6.3$  Hz, 2 H, 1-*H*), 3.08 (dt (pseudo q),  $J = 5.8$  Hz, 2 H, 1'-*H*), 2.82 (t,  $^3J_{2',1'} = 6.2$  Hz, 2 H, 2'-*H*), 2.79 (t,  $^3J_{2,1} = 6.3$  Hz, 2 H, 2-*H*), 1.78 (br. s, 4 H,  $-NH_2$ ) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, DMSO- $d_6$ , 299.8 K):  $\delta$  = 143.25 ( $C_q$ , 1 C, *ArC-1*), 136.77 ( $C_q$ , 1 C, *ArC-4*), 134.98 ( $C_q$ , 1 C, *ArC-2*), 116.04 (CH, 1 C, *ArC-5*), 106.32 (CH, 1 C, *ArC-6*), 102.72 (CH, 1 C, *ArC-3*), 46.98 ( $CH_2$ , 1 C, *C-1'*), 46.52 ( $CH_2$ , 1 C, *C-1*), 40.40 ( $CH_2$ , 1 C, *C-2'*), 40.36 ( $CH_2$ , 1 C, *C-2*) ppm.

**<sup>11</sup>B-NMR** (160 MHz, DMSO- $d_6$ , 300.1 K): Keine Signale im Bereich  $-150$ – $100$  ppm.

**MS** (EI, 70 eV):  $\frac{m}{z}$  (%) = 279.17 (4,  $[M+BH_3+MeOH-3H_2]^+$ ), 249.13 (6,  $[M+BH_3-2H_2]^+$ ), 247.87 (7,  $[M+BH_3-3H_2]^+$ ), 239.13 (33,  $[M]^+$ ), 220.09 (14,  $[C_{10}H_{12}N_4O_2]^+$ ), 219.08 (12,  $[C_{10}H_{11}N_4O_2]^+$ ), 209.10 (41,  $[M-CH_2NH_2]^+$ ), 193.09 (19,  $[C_9H_{11}N_3O_2]^+$ ), 192.07 (100,  $[C_9H_{10}N_3O_2]^+$ ), 191.07 (15,  $[C_9H_9N_3O_2]^+$ ), 190.06 (17,  $[C_9H_8N_3O_2]^+$ ), 186.09 (11,  $[M-NO_2-4H_2+H]^+$ ), 185.08 (10,  $[M-NO_2-4H_2]^+$ ), 180.07 (19,  $[C_8H_{10}N_3O_2]^+$ ), 178.06 (25,  $[C_8H_8N_3O_2]^+$ ), 177.05 (18,  $[C_8H_7N_3O_2]^+$ ), 176.08 (22,  $[C_9H_{10}N_3O]^+$ ), 175.07 (9,  $[C_9H_9N_3O]^+$ ), 167.07 (13,  $[C_7H_9N_3O_2]^+$ ), 166.06 (24,  $[C_7H_8N_3O_2]^+$ ), 164.04 (20,  $[C_7H_6N_3O_2]^+$ ), 163.07 (11,  $[C_8H_9N_3O]^+$ ), 162.07 (12,  $[C_8H_8N_3O]^+$ ), 150.06 (16,  $[C_6H_7BN_2O_2]^+$ ), 149.06 (13,  $[C_7H_7N_3O]^+$ ), 147.08 (16,  $[C_8H_9N_3]^+$ ), 146.08 (73,  $[C_9H_{10}N_2]^+$ ),

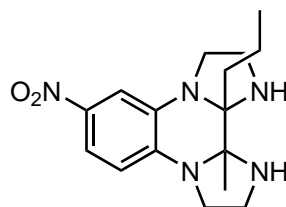
145.07 (29,  $[\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_2]^+$ ), 144.07 (15,  $[\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_2]^+$ ), 134.08 (12,  $[\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_2]^+$ ), 133.07 (18,  $[\text{C}_8\text{H}_9\text{N}_2]^+$ ), 132.07 (38,  $[\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_2]^+$ ), 131.06 (33,  $[\text{C}_8\text{H}_7\text{N}_2]^+$ ), 130.05 (10,  $[\text{C}_8\text{H}_6\text{N}_2]^+$ ), 120.07 (18,  $[\text{C}_7\text{H}_8\text{N}_2]^+$ ), 119.06 (26,  $[\text{C}_7\text{H}_7\text{N}_2]^+$ ), 118.05 (50,  $[\text{C}_7\text{H}_6\text{N}_2]^+$ ), 117.05 (15,  $[\text{C}_7\text{H}_5\text{N}_2]^+$ ), 105.05 (19,  $[\text{C}_7\text{H}_7\text{N}]^+$ ), 104.05 (19,  $[\text{C}_7\text{H}_6\text{N}]^+$ ), 92.05 (15,  $[\text{C}_6\text{H}_6\text{N}]^+$ ), 91.04 (21,  $[\text{C}_6\text{H}_5\text{N}]^+$ ), 90.03 (13,  $[\text{C}_6\text{H}_4\text{N}]^+$ ).

**HRMS** (EI, 70 eV,  $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_2$ ):  $\frac{m}{z}$  = ber.: 239.138 22, gem.: 239.138 45,  $\Delta$  = 0.96 ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3361 (m), 3352 (m), 3287 (w), 3247 (w), 3185 (w), 3096 (w), 2998 (w), 2931 (m), 2895 (m), 2868 (m), 2838 (m), 1585 (s), 1542 (m), 1508 (m), 1462 (s), 1422 (m), 1374 (w), 1310 (s), 1289 (s), 1269 (s), 1236 (s), 1186 (m), 1177 (m), 1144 (m), 1104 (m), 1053 (w), 1031 (m), 982 (w), 959 (m), 909 (m), 901 (m), 855 (m), 839 (m), 813 (m), 782 (w), 744 (s), 722 (m), 655 (w), 643 (m), 615 (w), 601 (w), 595 (w), 577 (w), 564 (w), 554 (w), 536 (w), 529 (w), 519 (w), 508 (w), 499 (w), 494 (m), 481 (w), 463 (w), 444 (m), 437 (w), 430 (w), 424 (w), 416 (w), 409 (w), 404 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

### 11.4.23 Synthese von

#### 12a-Methyl-6-nitro-12b-propyl-1,2,3,10,11,12,12a,12b-octahydro-diimidazo[1,2-a:2',1'-c]chinoxalin (133)



**133**

100 mg (417  $\mu\text{mol}$ )  $N^1, N^{1'}$ -(4-Nitro-1,2-phenylen)bis(ethan-1,2-diamin) **117** wurden in 20 mL Ethanol vorgelegt und auf  $-10$  bis  $-15^\circ\text{C}$  gekühlt. 48 mg (52  $\mu\text{L}$ , 422  $\mu\text{mol}$ ) 2,3-Hexandion (**132**) wurden in 10 mL Ethanol gelöst und in der Kälte tropfenweise hinzugegeben. Nach der Zugabe wurde das Reaktionsgemisch langsam mit dem Kältebad auf Raumtemp. aufwärmen lassen und weiter gerührt. Die massenspektrometrische Reaktionskontrolle (MALDI) zeigte nach 70 h bevorzugt die Molekülmasse der Bisaminale. Nach 72 h wurde das Reaktionsgemisch filtriert und der Rückstand mit 100 mL Ethanol gewaschen. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt und der rote Rückstand zweimal säulenchromatographisch (Kieselgel, Dichlormethan:Methanol:Ammoniak = 80:8:1) aufgereinigt. Die Fraktionen mit  $R_f = 0.57$  wurden vereinigt und aus Cyclohexan umkristallisiert. Es wurden rote Kristalle erhalten, die zweimal mit je 5 mL Cyclohexan gewaschen und anschließend getrocknet wurden. Das Produkt wurde als das *vicinale* Bisaminal **133b** identifiziert.

**Ausb.:** 7 mg (21  $\mu$ mol, 5 %).

**Smp.:** 184 °C.

**$^1\text{H-NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ , 299.9 K):  $\delta$  = 7.61 (dd,  $^3J_{7,8}$  = 8.7 Hz,  $^4J_{7,5}$  = 2.5 Hz, 1 H, 7-*H*), 7.16 (d,  $^4J_{5,7}$  = 2.5 Hz, 1 H, 5-*H*), 6.45 (d,  $^3J_{8,7}$  = 8.7 Hz, 1 H, 8-*H*), 3.58–3.46 (m, 3 H, 2-*H*, 2-*H*, 11-*H*), 3.43 (ddd,  $^2J_{11,11}$  = 8.7 Hz,  $^3J_{11,10}$  = 7.4 Hz,  $^3J_{11,10}$  = 5.1 Hz, 1 H, 11-*H*), 3.33 (ddd,  $^2J_{3,3}$  = 10.7 Hz,  $^3J_{3,2}$  = 7.1 Hz,  $^3J_{3,2}$  = 3.5 Hz, 1 H, 3-*H*), 3.28 (ddd,  $^2J_{10,10}$  = 10.5 Hz,  $^3J_{10,11}$  = 7.5 Hz,  $^3J_{10,11}$  = 5.0 Hz, 1 H, 10-*H*) 3.10 (ddd,  $^2J_{10,10}$  = 10.5 Hz,  $^3J_{10,11}$  = 7.3 Hz,  $^3J_{10,11}$  = 6.1 Hz, 1 H, 10-*H*), 2.98 (ddd,  $^2J_{3,3}$  = 10.8 Hz,  $^3J_{3,2}$  = 8.2 Hz,  $^3J_{3,2}$  = 7.7 Hz, 1 H, 3-*H*), 2.23 (br. s, 2 H, –NH–), 1.66–1.59 (m, 1 H, –CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.43–1.26 (m, 2 H, –CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.08–0.97 (m, 1 H, –CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.95 (s, 3 H, 12a-CH<sub>3</sub>), 0.77 (t,  $^3J_{\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3, \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3}$  = 7.1 Hz, 3 H, –CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (125 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ , 299.9 K):  $\delta$  = 138.81 (C<sub>q</sub>, 2 C, C-6, C-8a), 131.55 (C<sub>q</sub>, 1 C, C-4a), 116.05 (CH, 1 C, C-7), 110.28 (CH, 1 C, C-8), 105.31 (CH, 1 C, C-5), 81.98 (C<sub>q</sub>, 1 C, C-12b), 78.96 (C<sub>q</sub>, 1 C, C-12a), 49.61 (CH<sub>2</sub>, 1 C, C-2), 46.82 (CH<sub>2</sub>, 1 C, C-11), 45.05 (CH<sub>2</sub>, 1 C, C-3), 44.14 (CH<sub>2</sub>, 1 C, C-10), 38.44 (CH<sub>2</sub>, 1 C, –CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 19.77 (CH<sub>3</sub>, 1 C, 12a-CH<sub>3</sub>), 17.73 (CH<sub>2</sub>, 1 C, –CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 14.67 (CH<sub>3</sub>, 1 C, –CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm.

**MS** (EI, 70 eV):  $\frac{m}{z}$  (%) = 317.17 (55, [M]<sup>+</sup>), 316.17 (62, [M – H]<sup>+</sup>), 300.17 (14, [M – O – H]<sup>+</sup>), 288.14 (58, [M – C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>]<sup>+</sup>), 274.12 (11, [M – C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>]<sup>+</sup>), 270.17 (9, [C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>N<sub>5</sub>]<sup>+</sup>), 260.11 (10, [M – C<sub>3</sub>H<sub>7</sub> – CH<sub>3</sub> + H]<sup>+</sup>), 247.11 (8, [C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>), 246.10 (8, [C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>), 242.14 (9, [C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>N<sub>5</sub>]<sup>+</sup>), 233.10 (19, [C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>), 232.10 (32, [C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>), 231.08 (15, [C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>), 219.09 (22, [C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>), 218.09 (78, [C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>), 216.07 (11, [C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>), 212.10 (6, [C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>]<sup>+</sup>), 205.07 (15, [C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>), 204.07 (49, [C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>), 201.12 (7, [C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>N<sub>4</sub>]<sup>+</sup>), 188.08 (12, [C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>3</sub>O]<sup>+</sup>), 187.11 (8, [C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>]<sup>+</sup>), 186.10 (10, [C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>N<sub>3</sub>]<sup>+</sup>), 185.09 (16, [C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>]<sup>+</sup>), 184.08 (9, [C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>N<sub>3</sub>]<sup>+</sup>), 174.09 (7, [C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>]<sup>+</sup>), 173.09 (10, [C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>]<sup>+</sup>), 172.09 (26, [C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>3</sub>]<sup>+</sup>), 171.08 (12, [C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>]<sup>+</sup>), 170.07 (7, [C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>N<sub>3</sub>]<sup>+</sup>), 160.09 (9, [C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>N<sub>3</sub>]<sup>+</sup>), 159.08 (22, [C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>]<sup>+</sup>), 158.08 (32, [C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>]<sup>+</sup>), 157.07 (13, [C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>N<sub>3</sub>]<sup>+</sup>), 146.07 (7, [C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>N<sub>3</sub>]<sup>+</sup>), 145.07 (10, [C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>N<sub>3</sub>]<sup>+</sup>), 144.06 (10, [C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>N<sub>3</sub>]<sup>+</sup>), 143.06 (8, [C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>N<sub>2</sub>]<sup>+</sup>), 135.59 (26, [M – NO<sub>2</sub>]<sup>2+</sup>), 132.06 (11, [C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>N<sub>3</sub>]<sup>+</sup>), 131.06 (15, [C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>N<sub>2</sub>]<sup>+</sup>), 130.06 (9, [C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub>]<sup>+</sup>), 121.07 (10, [C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>N<sub>2</sub>]<sup>+</sup>), 118.05 (12, [C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub>]<sup>+</sup>), 117.05 (13, [C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>N<sub>2</sub>]<sup>+</sup>), 116.05 (9, [C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>N]<sup>+</sup>), 113.10 (100, [C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>]<sup>+</sup>), 112.11 (7, [C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>]<sup>+</sup>), 106.55 (7, [C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>N<sub>4</sub>]<sup>2+</sup>), 105.05 (7, [C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>N<sub>2</sub>]<sup>+</sup>), 104.05 (10, [C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>N]<sup>+</sup>), 97.08 (7, [C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>N<sub>2</sub>]<sup>+</sup>), 96.08 (12, [C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>N]<sup>+</sup>), 91.05 (7, [C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>N]<sup>+</sup>), 90.04 (8, [C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>N]<sup>+</sup>).

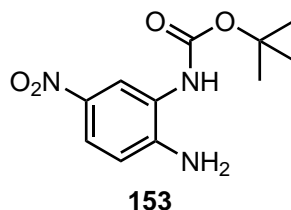
**HRMS** (EI, 70 eV, C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>):  $\frac{m}{z}$  = ber.: 317.185 17, gem.: 317.184 45,  $\Delta$  = –2.28 ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3345 (w), 3277 (w), 2952 (w), 2924 (w), 2862 (w), 1596 (w), 1571 (w), 1529 (m), 1488 (m), 1479 (m), 1460 (m), 1440 (w), 1387 (w), 1365 (m), 1286 (s), 1268 (s), 1214 (m), 1164 (m), 1133 (m), 1088 (m), 1046 (w), 1028 (w), 1001 (w), 976 (w), 952 (w), 891 (m),

844 (m), 811 (m), 794 (m), 744 (s), 712 (m), 643 (w), 616 (w), 561 (w), 539 (w), 533 (w), 524 (w), 497 (w), 490 (w), 475 (w), 456 (w), 446 (w), 433 (w), 426 (w), 421 (w), 414 (w), 408 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 11.4.24 Synthese von

#### *N*<sup>2</sup>-(*tert*-butyloxycarbonyl)-4-nitro-1,2-phenyldiamin (**153**)



278 mg (1.82 mmol) 4-Nitro-1,2-phenyldiamin (**42**) und 859 mg (3.93 mmol) Di-*tert*-butyldicarbonat wurden unter Stickstoffatmosphäre in 25 mL trockenem Tetrahydrofuran gelöst und für 21 h bei Raumtemp. und 5 h unter Rückfluss gerührt. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt und der Feststoff schrittweise aus Methanol umkristallisiert. Es wurde das einfachsubstituierte Produkt als gelbes Pulver erhalten.

**Ausb.:** 407 mg (1.61 mmol, 88 %)

**Lit.:** 82 %.<sup>[559]</sup>

**Smp.:** 187 °C

**Lit.:** 190–192 °C.<sup>[560]</sup>

**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300.0 K):  $\delta$  = 8.55 (s, 1 H, –NH*Boc*), 8.30 (s, 1 H, 3-*H*), 7.78 (dd, <sup>3</sup>*J*<sub>5,6</sub> = 9.0 Hz, <sup>4</sup>*J*<sub>4,6</sub> = 2.6 Hz, 1 H, 6-*H*), 6.72 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>6,5</sub> = 9.0 Hz, 1 H, 6-*H*), 6.45 (s, 2 H, –NH<sub>2</sub>), 1.48 (s, 9 H, –C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (150 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300.0 K):  $\delta$  = 153.35 (C<sub>q</sub>, 1 C, –NC(O)O–), 147.798 (C<sub>q</sub>, 1 C, *C*-1), 135.68 (C<sub>q</sub>, 1 C, *C*-4), 122.26 (C<sub>q</sub>, 1 C, *C*-2), 121.65 (CH, 1 C, *C*-5), 119.17 (CH, 1 C, *C*-3), 113.44 (CH, 1 C, *C*-6), 79.59 (C<sub>q</sub>, 1 C, –C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.08 (CH<sub>3</sub>, 3 C, –C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ppm.

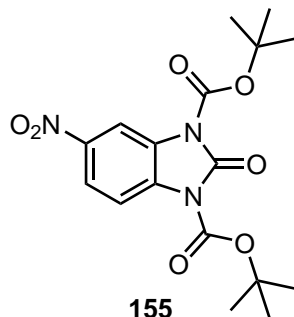
**MS** (EI, 70 eV):  $\frac{m}{z}$  (%) = 253.10 (6, [M]<sup>+</sup>), 198.04 (7, [M – C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> + 2 H]<sup>+</sup>), 197.04 (76, [M – C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> + H]<sup>+</sup>), 181.04 (5, [M – OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> + H]<sup>+</sup>), 180.03 (22, ), 179.03 (5, [C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>]<sup>+</sup>), 153.05 (100, [M – *Boc* + H]<sup>+</sup>), 136.05 (8, [C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>N<sub>3</sub>O]<sup>+</sup>), 133.04 (4, [M – NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>), 123.04 (14, [C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>), 107.06 (24, [C<sub>6</sub>H<sub>7</sub>N<sub>2</sub>]<sup>+</sup>), 106.05 (10, [C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub>]<sup>+</sup>), 105.04 (16, [C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>N<sub>2</sub>]<sup>+</sup>), 95.06 (7, [C<sub>6</sub>H<sub>9</sub>N]<sup>+</sup>), 94.05 (6, [C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>N]<sup>+</sup>), 90.03 (7, [C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>N]<sup>+</sup>).

**HRMS** (EI, 70 eV, C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>):  $\frac{m}{z}$  = ber.: 253.106 26, gem.: 253.105 99,  $\Delta$  = –1.06 ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3434 (w), 3346 (m), 3272 (w), 3250 (w), 2992 (w), 2979 (w), 2938 (w), 2722 (w), 1683 (m), 1658 (m), 1594 (m), 1525 (s), 1507 (m), 1485 (s), 1464 (m), 1443 (w), 1397 (w), 1376 (w), 1369 (w), 1304 (s), 1285 (s), 1252 (s), 1234 (s), 1160 (s), 1098 (s), 1052 (m), 1029 (m), 966 (w), 955 (w), 902 (m), 878 (m), 827 (m), 774 (m), 764 (w), 746 (s), 718 (w), 644 (s), 588 (m), 562 (m), 535 (m), 506 (w), 461 (s), 440 (m), 423 (m), 408 (s)  $\text{cm}^{-1}$ .



### 11.4.25 Synthese von 5-Nitro-1,3-di(*tert*-butyloxycarbonyl)-2*H*-benzo[d]imidazol-2-on (155)



256 mg (1.67 mmol) 4-Nitro-1,2-phenyldiamin (**42**) und 2.91 g (13.3 mmol) Di-*tert*-butyldicarbonat wurden unter Stickstoffatmosphäre bei 0 °C in 25 mL trockenem Tetrahydrofuran gelöst. 32 mg (26 µmol) 4-(Dimethylamino)pyridin wurden im Stickstoffgegenstrom hinzugegeben und das Gemisch für weitere 5 min bei 0 °C gerührt. Anschließend wurde das Kältebad entfernt und für weitere 18 h bei Raumtemp. gerührt. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt, der Rückstand in 75 mL Dichlormethan gelöst und mit 50 mL Wasser gewaschen. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt und das Produkt ( $R_f = 0.39$ , Cyclohexan:Ethylacetat = 3:1) säulenchromatographisch (Kieselgel, Cyclohexan:Ethylacetat = 3:1 → Ethylacetat) von Nebenprodukten mit geringerem  $R_f$ -Wert abgetrennt. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt und verbliebenes Di-*tert*-butyldicarbonat durch Sublimation entfernt. Der Rückstand wurde aus Methanol umkristallisiert und lieferte drei Fraktionen von farblosen, nadelförmigen Kristallen.

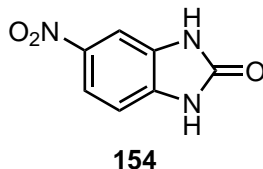
**Ausb.:** 445 mg (1.17 mmol, 70 %).

**$^1\text{H-NMR}$**  (600 MHz, DMSO- $d_6$ , 300.0 K):  $\delta = 8.57$  (d,  $^4J_{4,6} = 2.4$  Hz, 1 H, 4-*H*), 8.20 (dd,  $^3J_{6,7} = 9.0$  Hz,  $^4J_{6,4} = 2.4$  Hz, 1 H, 6-*H*), 7.96 (d,  $^3J_{7,6} = 8.9$  Hz, 1 H, 7-*H*), 1.62 (s, 9 H,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.61 (s, 9 H,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (150 MHz, DMSO- $d_6$ , 300.0 K):  $\delta = 147.48$  ( $\text{C}_q$ , 1 C,  $-\text{NC}(\text{O})\text{O}-$ ), 147.36 ( $\text{C}_q$ , 1 C,  $-\text{NC}(\text{O})\text{O}-$ ), 146.97 ( $\text{C}_q$ , 1 C, C-2), 143.38 ( $\text{C}_q$ , 1 C, C-5), 131.39 ( $\text{C}_q$ , 1 C, C-7a), 126.41 ( $\text{C}_q$ , 1 C, C-3a), 120.31 (CH, 1 C, C-6), 113.84 (CH, 1 C, C-7), 108.87 (CH, 1 C, C-4), 85.62 ( $\text{C}_q$ , 1 C,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 85.51 ( $\text{C}_q$ , 1 C,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 27.54 ( $\text{CH}_3$ , 6 C,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ) ppm.

**MS** (EI, 70 eV):  $\frac{m}{z}$  (%) = 379.17 (0.1,  $[\text{M}]^+$ ), 351.14 (0.01,  $[\text{M} - \text{CO}]^+$ ), 308.08 (0.01,  $[\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_6]^+$ ), 279.11 (1,  $[\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_5]^+$ ), 251.07 (2,  $[\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_4]^+$ ), 223.04 (2,  $[\text{C}_8\text{H}_5\text{N}_3\text{O}_5]^+$ ), 179.05 (100,  $[\text{C}_7\text{H}_5\text{N}_3\text{O}_3]^+$ ), 163.05 (3,  $[\text{C}_7\text{H}_5\text{N}_3\text{O}_2]^+$ ), 149.04 (29,  $[\text{C}_7\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_2]^+$ ), 133.05 (43,  $[\text{C}_7\text{H}_5\text{N}_2\text{O}]^+$ ), 105.05 (49,  $[\text{C}_6\text{H}_5\text{N}_2]^+$ ).

## 11.4.26 Synthese von

5-Nitro-1,3-dihydro-2*H*-benzo[*d*]imidazol-2-on (154)

2.47 g (11.3 mmol) Di-*tert*-butyldicarbonat wurden in 5 mL Chloroform gelöst. Dazu wurden 400 mg (2.61 mmol) 4-Nitro-1,2-phenylendiamin (**42**) in 20 mL Chloroform hinzugegeben. 161 mg (1.31 mmol) 4-(Dimethylamino)pyridin wurden in 5 mL Chloroform gelöst und zu der Lösung gegeben. Es folgte eine sichtbare Gasentwicklung und die Lösung färbte sich orange. Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemp. gerührt. Nach 21 h wurde die klare, gelbe Lösung auf 20 mL Wasser mit 1.25 mL 1 M Salzsäure gegeben und die Phasen getrennt. Die wässr. Phase wurde dreimal mit je 25 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit 25 mL gesättigter Natriumcarbonat-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Durch sukzessive Umkristallisation aus Methanol, Methanol:Wasser = 1:2 bis Wasser konnten zwei Produkte (**154** und **155**) isoliert werden.

**Ausb.:** 336 mg (1.88 mmol, 72 %).

**Smp.:** 313 °C

**Lit.:** 308 °C.<sup>[561]</sup>

**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300.0 K):  $\delta$  = 11.39 (br. s, 1 H,  $-NH-$ ), 11.17 (br. s, 1 H,  $-NH-$ ), 7.94 (dd,  $^3J_{6,7}$  = 8.6 Hz,  $^4J_{6,4}$  = 2.3 Hz, 1 H, 6-*H*), 7.71 (d,  $^4J_{4,6}$  = 2.2 Hz, 1 H, 4-*H*), 7.10 (d,  $^3J_{7,6}$  = 8.6 Hz, 1 H, 7-*H*) ppm.

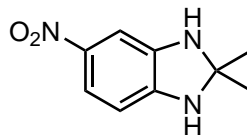
**<sup>13</sup>C-NMR** (150 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300.0 K):  $\delta$  = 155.43 (C<sub>q</sub>, 1 C, C-2), 141.25 (C<sub>q</sub>, 1 C, C-5), 135.70 (C<sub>q</sub>, 1 C, C-7a), 129.72 (C<sub>q</sub>, 1 C, C-3a), 117.77 (CH, 1 C, C-6), 108.07 (CH, 1 C, C-7), 103.62 (CH, 1 C, C-4) ppm.

**MS** (EI, 70 eV):  $\frac{m}{z}$  (%) = 179.03 (100, [M]<sup>+</sup>), 149.03 (37, [C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>), 133.04 (40, [M – NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>), 121.04 (12, [C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>N<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>), 105.04 (72, [C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>N<sub>2</sub>]<sup>+</sup>), 93.04 (5, [C<sub>6</sub>H<sub>7</sub>N]<sup>+</sup>).

**HRMS** (EI, 70 eV, C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>):  $\frac{m}{z}$  = ber.: 179.033 09, gem.: 179.032 81,  $\Delta$  = –1.55 ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3584 (w), 3375 (w), 3178 (m), 3171 (m), 3128 (m), 3091 (m), 3029 (m), 3015 (m), 2956 (m), 2854 (m), 2808 (m), 2721 (w), 2706 (w), 1683 (s), 1630 (m), 1516 (s), 1488 (s), 1427 (m), 1366 (m), 1333 (s), 1281 (m), 1243 (m), 1201 (m), 1125 (w), 1071 (m), 1020 (m), 944 (m), 882 (m), 864 (m), 835 (m), 826 (m), 774 (m), 754 (m), 733 (s), 709 (s), 603 (s), 567 (m), 551 (s), 529 (m), 519 (w), 512 (w), 501 (w), 491 (w), 484 (w), 477 (w), 457 (w), 438 (w), 430 (m), 410 (w), 404 (w) cm<sup>–1</sup>.

## 11.4.27 Synthese von

2,2-Dimethyl-5-nitro-1,3-dihydro-2*H*-benzo[*d*]imidazol (158)

158

251 mg (1.64 mmol) 4-Nitro-1,2-phenylendiamin (**42**) wurden im Stickstoffgegenstrom in 25 mL trockenem Aceton über Molekularsieb (4 Å) gelöst. Das Reaktionsgemisch wurde unter Stickstoffatmosphäre für 7 h unter Rückfluss erhitzt und für 61 h bei Raumtemp. stehen gelassen. Anschließend wurde weiteres Molekularsieb hinzugegeben und für weitere 7 h unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde über Kieselgel filtriert, zweimal säulenchromatographisch (Kieselgel, Cyclohexan:Ethylacetat = 1:1) aufgereinigt und die Fraktionen mit  $R_f = 0.40$  anschließend noch einmal säulenchromatographisch (Aluminiumoxid (neutral), Ethylacetat,  $R_f = 0.66$ ) aufgereinigt. Es wurde ein roter Feststoff erhalten.

**Ausb.:** 159 mg (821 µmol, 50 %).

**Smp.:** 194 °C.

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CD<sub>3</sub>CN, 299.8 K):  $\delta$  = 7.56 (dd,  $^3J_{6,7} = 8.4$  Hz,  $^4J_{6,4} = 2.3$  Hz, 1 H, 6-*H*), 7.07 (dd,  $^4J_{4,6} = 2.3$  Hz,  $^5J_{4,7} = 0.75$  Hz, 1 H, 4-*H*), 6.29 (dd,  $^3J_{7,6} = 8.5$  Hz,  $^5J_{7,4} = 0.75$  Hz, 1 H, 7-*H*), 5.65 (br. s, 1 H, –NH–), 4.91 (br. s, 1 H, –NH–), 1.44 (s, 6 H, –CH<sub>3</sub>) ppm.

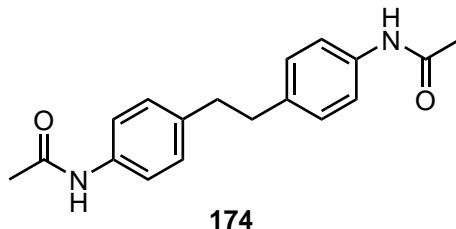
**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CD<sub>3</sub>CN, 299.8 K):  $\delta$  = 147.75 (C<sub>q</sub>, 1 C, C-7a), 140.80 (C<sub>q</sub>, 1 C, C-3a), 140.18 (C<sub>q</sub>, 1 C, C-5), 119.63 (CH, 1 C, C-6), 104.09 (CH, 1 C, C-7), 101.64 (CH, 1 C, C-4), 81.53 (C<sub>q</sub>, 1 C, C-2), 30.09 (CH<sub>3</sub>, 2 C, –CH<sub>3</sub>) ppm.

**MS** (EI, 70 eV):  $\frac{m}{z}$  (%) = 193.09 (12, [M]<sup>+</sup>), 191.07 (2, [M – 2 H]<sup>+</sup>), 178.06 (89, [M – CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>), 153.06 (19, [C<sub>6</sub>H<sub>7</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>), 148.06 (4, [C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>), 146.08 (4, [C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>]<sup>+</sup>), 145.08 (4, [C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>N<sub>2</sub>]<sup>+</sup>), 132.07 (100, [C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>]<sup>+</sup>), 131.06 (16, [C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>N<sub>2</sub>]<sup>+</sup>), 123.06 (4, [C<sub>6</sub>H<sub>7</sub>N<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>), 107.06 (9, [C<sub>6</sub>H<sub>7</sub>N<sub>2</sub>]<sup>+</sup>), 105.05 (5, [C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>N<sub>2</sub>]<sup>+</sup>), 104.05 (5, [C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>N]<sup>+</sup>), 95.06 (4, [C<sub>5</sub>H<sub>7</sub>N<sub>2</sub>]<sup>+</sup>), 91.04 (13, [C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>N]<sup>+</sup>), 90.03 (10, [C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>N]<sup>+</sup>).

**HRMS** (EI, 70 eV, C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>):  $\frac{m}{z}$  = ber.: 193.085 13, gem.: 193.085 14,  $\Delta$  = 0.08 ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3434 (m), 3380 (m), 3340 (m), 3333 (m), 3298 (m), 3256 (m), 3222 (m), 3097 (w), 3077 (w), 2970 (w), 2926 (w), 2762 (w), 1743 (w), 1660 (m), 1640 (m), 1595 (m), 1521 (m), 1468 (s), 1438 (m), 1382 (w), 1358 (m), 1286 (s), 1248 (s), 1160 (m), 1119 (w), 1092 (w), 1074 (w), 1041 (w), 951 (m), 888 (m), 879 (m), 839 (m), 799 (s), 765 (s), 747 (s), 727 (s), 720 (s), 685 (m), 650 (m), 582 (w), 567 (m), 546 (m), 524 (w), 502 (w), 493 (m), 483 (m), 477 (m), 457 (s), 439 (m), 422 (s), 410 (s) cm<sup>–1</sup>.

## 11.4.28 Synthese von

***N,N'*-[Ethan-1,2-diylbis(4,1-phenylen)]diacetamid (174)** [449]

2.30 g (10.8 mmol) 4,4'-Ethylendianilin (**173**) wurden in 180 mL Toluol suspendiert. Bei Raumtemp. wurde eine Lösung von 1.54 mL (21.6 mmol) Essigsäurechlorid in 20 mL Toluol zugetropft und das Reaktionsgemisch für jeweils 1 h bei Raumtemp., 45 °C und unter Rückfluss gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemp. wurde der so erhaltene weiße Feststoff abfiltriert, getrocknet und in zwei Schritten aus Methanol umkristallisiert. Es wurde ein weißer Feststoff erhalten.

**Ausb.:** 2.58 g (8.72 mmol, 81 %).

**Smp.:** 272–273 °C

**Lit.:** 272–274 °C, [97] 272–273 °C. [562]

**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300.0 K):  $\delta$  = 9.81 (s, 2 H,  $-\text{NH}-$ ), 7.45 (d,  $^3J$  = 8.5 Hz, 4 H, 2-*H*, 2'-*H*, 6-*H*, 6'-*H*), 7.10 (d,  $^3J$  = 8.5 Hz, 4 H, 3-*H*, 3'-*H*, 5-*H*, 5'-*H*), 2.78 (s, 4 H,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ), 2.01 (s, 6 H,  $-\text{CH}_3$ ) ppm.

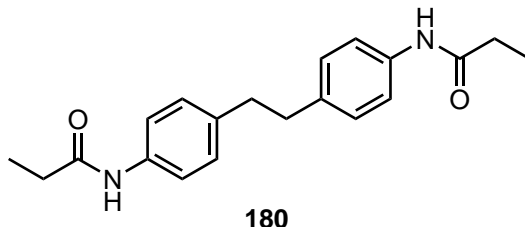
**<sup>13</sup>C-NMR** (50 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300.0 K):  $\delta$  = 167.96 (C<sub>q</sub>, 2 C,  $\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ ), 137.14 (C<sub>q</sub>, 2 C, *C*-1, *C*-1'), 136.01 (C<sub>q</sub>, 2 C, *C*-4, *C*-4'), 128.45 (CH, 4 C, *C*-3, *C*-3', *C*-5, *C*-5'), 118.90 (CH, 4 C, *C*-2, *C*-2', *C*-6, *C*-6'), 36.51 (CH<sub>2</sub>, 2 C,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ), 23.90 (CH<sub>3</sub>, 2 C,  $-\text{CH}_3$ ) ppm.

**MS** (EI, 70 eV):  $\frac{m}{z}$  (%) = 296.16 (8, [M]<sup>+</sup>), 148.08 (55, [ $\frac{M}{2}$ ]<sup>+</sup>), 106.07 (100, [C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>N]<sup>+</sup>).

**HRMS** (EI, 70 eV, C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>):  $\frac{m}{z}$  = ber.: 296.152 48, gem.: 296.152 91,  $\Delta$  = 1.46 ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3287 (w), 3273 (w), 3245 (m), 3186 (w), 3120 (w), 3110 (w), 3067 (w), 3029 (w), 3009 (w), 2937 (w), 2919 (m), 2854 (w), 1661 (m), 1649 (m), 1600 (m), 1551 (m), 1537 (m), 1508 (s), 1455 (m), 1433 (m), 1407 (m), 1367 (m), 1321 (s), 1268 (m), 1229 (m), 1205 (m), 1178 (m), 1141 (m), 1099 (w), 1040 (m), 1022 (m), 969 (m), 960 (m), 940 (m), 903 (w), 853 (m), 836 (s), 824 (s), 783 (m), 764 (m), 724 (m), 667 (w), 645 (w), 621 (m), 608 (m), 578 (w), 567 (w), 552 (w), 536 (s), 506 (m), 488 (m), 483 (m), 472 (m), 465 (w), 458 (w), 450 (w), 443 (w), 434 (m), 425 (w), 420 (w), 411 (m), 401 (m) cm<sup>-1</sup>.

## 11.4.29 Synthese von

***N,N'*-[Ethan-1,2-diylbis(4,1-phenylen)]dipropionamid (180)** [449]

1.01 g (4.74 mmol) 4,4'-Ethylendianilin (**173**) wurden in 100 mL Toluol suspendiert und auf 60 °C erwärmt. Eine Lösung aus 827  $\mu$ L (9.47 mmol) Propansäurechlorid in 10 mL wurde tropfenweise hinzugegeben. Anschließend wurde für 1 h unter Rückfluss gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemp. wurde der bei der Reaktion entstandene Feststoff abfiltriert, getrocknet und aus Methanol umkristallisiert. Das Produkt wurde in Form von farblosen, plättchenförmigen Kristallen erhalten.

**Ausb.:** 1.29 g (3.97 mmol, 84 %).

**Smp.:** 233 °C.

**$^1\text{H-NMR}$**  (200 MHz, DMSO- $d_6$ , 300.0 K):  $\delta$  = 9.73 (s, 2 H,  $-\text{NH}-$ ), 7.47 (d,  $^3J$  = 8.5 Hz, 4 H, 2-*H*, 2'-*H*, 6-*H*, 6'-*H*), 7.09 (d,  $^3J$  = 8.5 Hz, 4 H, 3-*H*, 3'-*H*, 5-*H*, 5'-*H*), 2.78 (s, 4 H,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ), 2.29 (q,  $^3J_{\text{CH}_2,\text{CH}_3}$  = 7.5 Hz, 4 H,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.07 (t,  $^3J_{\text{CH}_3,\text{CH}_2}$  = 7.5 Hz, 6 H,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ) ppm.

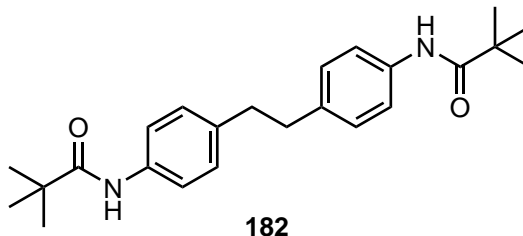
**$^{13}\text{C-NMR}$**  (50 MHz, DMSO- $d_6$ , 300.0 K):  $\delta$  = 171.67 ( $\text{C}_q$ , 2 C,  $-\text{NH}C(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 137.18 ( $\text{C}_q$ , 2 C, *C*-1, *C*-1'), 135.91 ( $\text{C}_q$ , 2 C, *C*-4, *C*-4'), 128.44 (CH, 4 C, *C*-3, *C*-3', *C*-5, *C*-5'), 118.91 (CH, 4 C, *C*-2, *C*-2', *C*-6, *C*-6'), 36.51 ( $\text{CH}_2$ , 2 C,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ), 29.43 ( $\text{CH}_2$ , 2 C,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 9.67 ( $\text{CH}_3$ , 2 C,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ) ppm.

**MS** (EI, 70 eV):  $\frac{m}{z}$  (%) = 324.18 (7,  $[\text{M}]^{+}$ ), 162.09 (47,  $[\frac{\text{M}}{2}]^{+}$ ), 148.08 (1,  $[\text{C}_9\text{H}_{10}\text{NO}]^{+}$ ), 106.07 (100,  $[\text{C}_7\text{H}_8\text{N}]^{+}$ ).

**HRMS** (EI, 70 eV,  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$ ):  $\frac{m}{z}$  = ber.: 324.183 78, gem.: 324.183 93,  $\Delta$  = 0.47 ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3299 (m), 3188 (w), 3118 (w), 3047 (w), 3033 (w), 2978 (m), 2937 (m), 2911 (m), 2877 (w), 2850 (w), 1659 (m), 1612 (m), 1595 (m), 1519 (s), 1464 (m), 1454 (m), 1408 (m), 1366 (m), 1299 (m), 1254 (m), 1197 (m), 1136 (m), 1095 (m), 1072 (m), 1016 (m), 960 (w), 946 (m), 923 (m), 855 (m), 829 (s), 804 (m), 771 (m), 750 (m), 695 (s), 634 (m), 626 (m), 614 (m), 586 (m), 577 (m), 567 (m), 534 (s), 511 (m), 497 (m), 489 (m), 465 (w), 451 (w), 443 (w), 434 (w), 425 (w), 420 (m), 401 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

## 11.4.30 Synthese von

***N,N'*-[Ethan-1,2-diylbis(4,1-phenylen)]dipivalamid (182)** [449]

5.00 g (23.6 mmol) 4,4'-Ethylendianilin (**173**) wurden in 300 mL Toluol suspendiert und auf 70 °C erwärmt. Eine Lösung aus 6.38 mL (52.12 mmol) Pivaloylchlorid in 100 mL Toluol wurde über 10 min tropfenweise hinzugegeben. Anschließend wurde für jeweils 2 h bei 70 °C und unter Rückfluss gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemp. wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert. Es wurden farblose Kristalle erhalten.

**Ausb.:** 7.41 g (19.5 mmol, 83 %).

**Smp.:** 271–272 °C.

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300.1 K):  $\delta$  = 9.07 (s, 2 H,  $-\text{NH}-$ ), 7.50 (d,  $^3J$  = 8.4 Hz, 4 H, 2-*H*, 2'-*H*, 6-*H*, 6'-*H*), 7.09 (d,  $^3J$  = 8.4 Hz, 4 H, 3-*H*, 3'-*H*, 5-*H*, 5'-*H*), 2.79 (s, 4 H,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ), 1.21 (s, 18 H,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ) ppm.

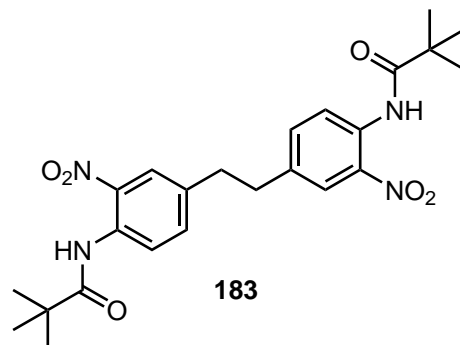
**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300.1 K):  $\delta$  = 176.17 (*C*<sub>q</sub>, 2 C,  $-\text{NH}\text{C}(\text{O})-$ ), 137.12 (*C*<sub>q</sub>, 2 C, *C*-1, *C*-1'), 136.17 (*C*<sub>q</sub>, 2 C, *C*-4, *C*-4'), 128.23 (CH, 4 C, *C*-3, *C*-3', *C*-5, *C*-5'), 120.21 (CH, 4 C, *C*-2, *C*-2', *C*-6, *C*-6'), 39.01 (*C*<sub>q</sub>, 2 C,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 36.54 (CH<sub>2</sub>, 2 C,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ), 27.23 (CH<sub>3</sub>, 6 C,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ) ppm.

**MS** (EI, 70 eV):  $\frac{m}{z}$  (%) = 380.25 (10,  $[\text{M}]^+$ ), 323.18 (1,  $[\text{M} - \text{C}(\text{CH}_3)_3]^+$ ), 190.12 (100,  $[\frac{\text{M}}{2}]^+$ ), 106.07 (46,  $[\text{C}_7\text{H}_8\text{N}]^+$ ).

**HRMS** (EI, 70 eV, C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>):  $\frac{m}{z}$  = ber.: 380.246 38, gem.: 380.246 74,  $\Delta$  = 0.96 ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3335 (m), 3317 (m), 3034 (w), 2981 (w), 2960 (m), 2925 (w), 2903 (w), 2860 (w), 1652 (s), 1602 (m), 1514 (s), 1477 (m), 1455 (m), 1408 (m), 1367 (m), 1344 (w), 1317 (m), 1273 (w), 1242 (m), 1182 (m), 1169 (m), 1141 (w), 1097 (w), 1026 (w), 946 (w), 925 (m), 920 (m), 861 (w), 853 (w), 828 (s), 808 (m), 767 (m), 704 (m), 674 (m), 654 (m), 642 (m), 635 (m), 626 (w), 614 (w), 607 (w), 593 (w), 535 (s), 510 (m), 504 (w), 496 (w), 490 (w), 482 (w), 472 (w), 457 (w), 450 (w), 443 (w), 434 (w), 425 (w), 420 (w), 411 (w), 403 (m) cm<sup>-1</sup>.

### 11.4.31 Synthese von *N,N'*-[Ethan-1,2-diylbis(2-nitro-4,1-phenylen)]dipivalamid (**183**)<sup>[449]</sup>



500 mg (1.31 mmol) *N,N'*-[Ethan-1,2-diylbis(4,1-phenylen)]dipivalamid (**182**) wurden in der Hitze in 8 mL Essigsäure gelöst und auf 40 °C abkühlen lassen. Unter Rühren wurden 847 µL konz. Schwefelsäure sowie 600 µL Salpetersäure (65 %) zugegeben. Bereits nach wenigen Minuten war soviel gelber Feststoff ausgefallen, dass in kurzem Abstand zueinander zweimal weitere je 4 mL Essigsäure zugegeben wurden. Nach 3.5 h bei 40 °C wurde das Reaktionsgemisch auf 50 mL Eis gegeben und mit Natronlauge (40 %) alkalisiert. Die wässr. Phase wurde dreimal mit Dichlormethan von jeweils dem gleichen Volumen wie die wässr. Phase extrahiert. Das Lösungsmittel der vereinigten org. Phasen wurde i. Vak. entfernt und der Rückstand erneut in Dichlormethan aufgenommen. Der schwerlösliche braune Feststoff wurde abfiltriert. Das Lösungsmittel des Filtrats wurde i. Vak. entfernt und der Rückstand in zwei Schritten aus Dichlormethan:*n*-Pentan = 1:1 umkristallisiert.<sup>4</sup> Es wurde ein gelber Feststoff erhalten.

**Ausb.:** 515 mg (1.09 mmol, 83 %).

**Smp.:** 242 °C.

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300.1 K):  $\delta$  = 10.66 (s, 2 H,  $-\text{NH}-$ ), 8.74 (d,  $^3J_{6,5} = ^3J_{6',5'} = 8.7$  Hz, 2 H, 6-*H*, 6'-*H*), 8.00 (d,  $^4J_{3,5} = ^4J_{3',5'} = 2.2$  Hz, 2 H, 3-*H*, 3'-*H*), 7.41 (dd,  $^3J_{5,6} = ^3J_{5',6'} = 8.7$  Hz,  $^4J_{5,3} = ^4J_{5',3'} = 2.2$  Hz, 2 H, 5-*H*, 5'-*H*), 2.97 (s, 4 H,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ), 1.35 (s, 18 H,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 299.8 K):  $\delta$  = 177.99 (C<sub>q</sub>, 2 C,  $-\text{NH}\text{C}(\text{O})-$ ), 136.38 (CH, 2 C, *C*-5, *C*-5'), 136.34 (C<sub>q</sub>, 2 C, *C*-1, *C*-1'), 135.81 (C<sub>q</sub>, 2 C, *C*-2, *C*-2'), 133.96 (C<sub>q</sub>, 2 C, *C*-1, *C*-1'), 125.25 (CH, 2 C, *C*-3, *C*-3'), 122.46 (CH, 2 C, *C*-6, *C*-6'), 40.70 (C<sub>q</sub>, 2 C,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 36.26 (CH<sub>2</sub>, 2 C,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ), 27.61 (CH<sub>3</sub>, 6 C,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ) ppm.

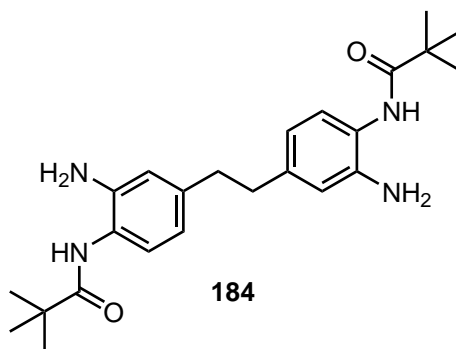
4 Die Aufarbeitung konnte weiter vereinfacht werden, indem der Niederschlag, welcher erhalten wurde, nachdem das Reaktionsgemisch auf Eis gegeben wurde, abfiltriert und in Dichlormethan aufgenommen wurde. Die so erhaltene Lösung wurde mit Wasser gewaschen, das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand wurde aus Dichlormethan:*n*-Pentan = 1:1 umkristallisiert, wobei eine Ausbeute von 75 % erhalten werden konnte.

**MS** (EI, 70 eV):  $\frac{m}{z}$  (%) = 470.22 (7,  $[M]^+$ ), 424.23 (6,  $[M - \text{NO}_2]^+$ ), 235.11 (71,  $[\frac{M}{2}]^+$ ), 187.13 (4,  $[\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_2]^+$ ), 151.05 (100,  $[\text{C}_7\text{H}_7\text{N}_2\text{O}_2]^+$ ), 135.06 (5,  $[\text{C}_7\text{H}_7\text{N}_2\text{O}]^+$ ), 105.06 (9,  $[\text{C}_7\text{H}_7\text{N}]^+$ ).

**HRMS** (EI, 70 eV,  $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_6$ ):  $\frac{m}{z}$  = ber.: 470.216 53, gem.: 470.216 83,  $\Delta$  = 0.63 ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3369 (m), 3107 (w), 3086 (w), 2967 (m), 2930 (m), 2911 (w), 2871 (w), 1698 (m), 1624 (m), 1580 (s), 1540 (m), 1509 (s), 1476 (m), 1444 (m), 1401 (m), 1368 (m), 1329 (s), 1310 (m), 1277 (s), 1260 (s), 1230 (m), 1209 (m), 1152 (s), 1071 (m), 1028 (m), 984 (w), 936 (m), 911 (m), 898 (m), 852 (s), 809 (m), 784 (m), 762 (m), 705 (m), 677 (m), 671 (m), 664 (m), 626 (w), 614 (w), 571 (m), 552 (m), 518 (w), 510 (w), 503 (w), 495 (w), 487 (w), 474 (w), 465 (w), 458 (w), 452 (w), 443 (w), 436 (w), 425 (w), 415 (w), 409 (m), 404 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 11.4.32 Synthese von *N,N'*-[Ethan-1,2-diylbis(2-amino-4,1-phenylen)]dipivalamid (**184**)



##### Ansatz in Methanol mit *N,N*-Dimethylformamid<sup>[449]</sup>

In einem Schikanekolben wurden 423 mg (899  $\mu\text{mol}$ ) *N,N'*-[Ethan-1,2-diylbis(2-nitro-4,1-phenylen)]dipivalamid (**183**) und 62 mg Palladium auf Aktivkohle (10 % Pd) in 200 mL Methanol und 100 mL *N,N*-Dimethylformamid suspendiert. Das Gemisch wurde über Nacht bei Raumtemp. unter einer Wasserstoffatmosphäre gerührt. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt, der Rückstand mit Dichlormethan aufgenommen und über Celite® 545 filtriert. Das Lösungsmittel wurde erneut i. Vak. entfernt. Es wurde ein weißer Feststoff erhalten.

**Ausb.:** 364 mg (887  $\mu\text{mol}$ , 99 %).

**Smp.:** 238–240 °C (Zersetzung).

##### Ansatz in Ethylacetat mit Methanol

In einem Schikanekolben wurden 1.50 g (3.19 mmol) *N,N'*-[Ethan-1,2-diylbis(2-nitro-4,1-phenylen)]dipivalamid (**183**) und 76 mg Palladium auf Aktivkohle (10 % Pd) in 300 mL Ethylacetat und 110 mL Methanol suspendiert. Das Gemisch wurde für 23 h bei Raumtemp. unter einer



Wasserstoffatmosphäre gerührt. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt, der Rückstand mit Dichlormethan aufgenommen und über Celite® 545 filtriert. Das Lösungsmittel wurde erneut i. Vak. entfernt und der Rückstand aus Methanol:Dichlormethan:*n*-Pentan = 15:280:120 umkristallisiert. Es wurden farblose, nadelförmige Kristalle erhalten, die mit *n*-Pentan gewaschen wurden. Die Zugabe von weiteren 280 mL *n*-Pentan zum refluxierenden Filtrat konnte eine weitere Fraktion erhalten werden. Durch Entfernen des Lösungsmittels und erneuter Umkristallisation aus Methanol:Dichlormethan:*n*-Pentan = 1.5:60:40 konnte aus dem Filtrat eine dritte Fraktion gewonnen werden.

**Ausb.:** 1.21 g (2.94 mmol, 92 %).

**Smp.:** 243–244 °C (Zersetzung).

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 298.0 K):  $\delta$  = 8.68 (s, 2 H,  $-\text{NH}-$ ), 6.87 (d,  $^3J_{6,5} = ^3J_{6',5'} = 8.0$  Hz, 2 H, 6-*H*, 6'-*H*), 6.62 (d,  $^4J_{3,5} = ^4J_{3',5'} = 1.9$  Hz, 2 H, 3-*H*, 3'-*H*), 6.44 (dd,  $^3J_{5,6} = ^3J_{5',6'} = 1.9$  Hz,  $^4J_{5,3} = ^4J_{5',3'} = 8.0$  Hz, 2 H, 5-*H*, 5'-*H*), 4.57 (s, 4 H,  $-\text{NH}_2$ ), 2.69 (s, 4 H,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ), 1.21 (s, 18 H,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ) ppm.

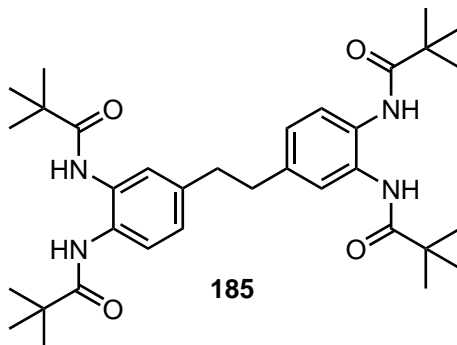
**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 298.0 K):  $\delta$  = 176.58 (C<sub>q</sub>, 2 C,  $-\text{NH}C(\text{O})-$ ), 142.89 (C<sub>q</sub>, 2 C, *C*-2, *C*-2'), 139.59 (C<sub>q</sub>, 2 C, *C*-4, *C*-4'), 126.65 (CH, 2 C, *C*-6, *C*-6'), 121.70 (C<sub>q</sub>, 2 C, *C*-1, *C*-1'), 116.52 (CH, 2 C, *C*-5, *C*-5'), 115.92 (CH, 2 C, *C*-3, *C*-3'), 38.65 (C<sub>q</sub>, 2 C,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 36.96 (CH<sub>2</sub>, 2 C,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ), 27.50 (CH<sub>3</sub>, 6 C,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ) ppm.

**MS** (EI, 70 eV):  $\frac{m}{z}$  (%) = 410.26 (3, [M]<sup>+</sup>), 392.25 (3, [M-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>), 374.24 (11, [M-2 H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>), 335.18 (18, [M-H<sub>2</sub>O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]<sup>+</sup>), 205.13 (16, [ $\frac{M}{2}$ ]<sup>+</sup>), 187.12 (100, [ $\frac{M}{2}$ -H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>), 172.10 (27, [C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>]<sup>+</sup>), 131.06 (9, [ $\frac{M}{2}$ -H<sub>2</sub>O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]<sup>+</sup>), 121.07 (15, [C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>N<sub>2</sub>]<sup>+</sup>).

**HRMS** (EI, 70 eV, C<sub>24</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>):  $\frac{m}{z}$  = ber.: 410.268 18, gem.: 410.268 89,  $\Delta$  = 1.73 ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3438 (w), 3354 (m), 3250 (m), 3029 (w), 2954 (m), 2923 (m), 2857 (m), 1652 (m), 1613 (m), 1601 (m), 1515 (s), 1505 (s), 1454 (m), 1431 (m), 1398 (m), 1366 (m), 1311 (m), 1287 (m), 1256 (m), 1223 (m), 1178 (m), 1158 (m), 1026 (w), 959 (m), 948 (m), 922 (m), 874 (m), 862 (m), 846 (m), 804 (m), 784 (m), 765 (m), 746 (m), 712 (m), 706 (m), 674 (m), 663 (m), 652 (m), 641 (m), 634 (m), 593 (m), 587 (m), 578 (m), 567 (m), 552 (m), 542 (m), 533 (m), 518 (m), 511 (m), 496 (m), 465 (s), 459 (m), 451 (m), 442 (m), 435 (m), 424 (m), 420 (m), 410 (m), 402 (s) cm<sup>-1</sup>.

### 11.4.33 Synthese von *N,N',N'',N'''*-[Ethan-1,2-diylbis(benzol-4,1,2-tri-yl)]tetrapivalamid (**185**)<sup>[449]</sup>



314 mg (765  $\mu$ mol) *N,N'*-[Ethan-1,2-diylbis(2-amino-4,1-phenylen)]dipivalamid (**184**) wurden in 250 mL Toluol suspendiert. 188  $\mu$ L (1.54 mmol) Pivaloylchlorid wurden in 25 mL Toluol gelöst und zu der rührenden Suspension getropft. Nach beendeter Zugabe wurde für je 1 h bei Raumtemp. und 60 °C gerührt. Schließlich wurde für 2 h unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemp. wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand in zwei Schritten aus Methanol umkristallisiert. Es wurde ein weißer Feststoff erhalten.

**Ausb.:** 322 mg (556  $\mu$ mol, 73 %).

**Smp.:** 321 °C.

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 299.8 K):  $\delta$  = 9.03 (s, 2 H,  $-\text{NH}-$ ), 8.96 (s, 2 H,  $-\text{NH}-$ ), 7.34 (s, 2 H, 3-*H*, 3'-*H*), 7.32 (d,  $^3J_{6,5} = ^3J_{6',5'} = 8.2$  Hz, 2 H, 6-*H*, 6'-*H*), 7.06 (m, 2 H, 5-*H*, 5'-*H*), 2.84 (s, 4 H,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ), 1.22 (s, 18 H,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.21 (s, 18 H,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ) ppm.

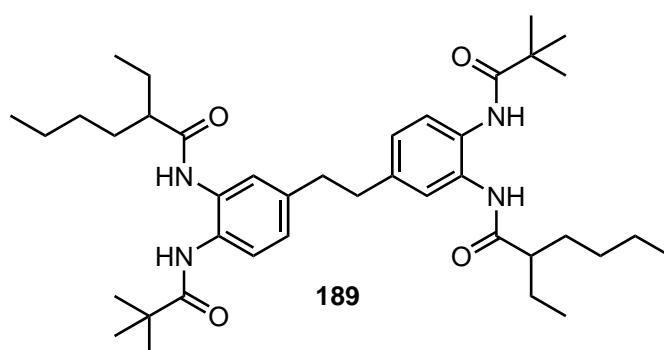
**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300.1 K):  $\delta$  = 176.73 (*C*<sub>q</sub>, 2 C,  $-\text{NH}\text{C}(\text{O})-$ ), 176.66 (*C*<sub>q</sub>, 2 C,  $-\text{NH}\text{C}(\text{O})-$ ), 138.40 (*C*<sub>q</sub>, 2 C, *C*-4, *C*-4'), 130.98 (*C*<sub>q</sub>, 2 C, *C*-2, *C*-2'), 129.05 (*C*<sub>q</sub>, 2 C, *C*-1, *C*-1'), 125.29 (CH, 2 C, *ArC*-H), 125.21 (CH, 2 C, *ArC*-H), 125.17 (CH, 2 C, *ArC*-H), 38.87 (*C*<sub>q</sub>, 2 C,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 38.83 (*C*<sub>q</sub>, 2 C,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 36.52 (CH<sub>2</sub>, 2 C,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ), 27.28 (CH<sub>3</sub>, 12 C,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ) ppm.

**MS** (EI, 70 eV):  $\frac{m}{z}$  (%) = 578.40 (26,  $[\text{M}]^+$ ), 521.33 (64,  $[\text{M} - \text{C}(\text{CH}_3)_3]^+$ ), 503.32 (11,  $[\text{M} - \text{C}(\text{CH}_3)_3 - \text{H}_2\text{O}]^+$ ), 477.33 (5,  $[\text{M} - \text{C}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3 - \text{H}_2\text{O} + 2\text{H}]^+$ ), 437.27 (15,  $[\text{M} - \text{C}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3 - \text{C}(\text{CH}_3)_3 + \text{H}]^+$ ), 419.25 (88,  $[\text{M} - \text{C}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3 - \text{C}(\text{CH}_3)_3 - \text{H}_2\text{O} + \text{H}]^+$ ), 353.21 (17,  $[\text{M} - 2\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3 - \text{C}(\text{CH}_3)_3 + 2\text{H}]^+$ ), 335.20 (32,  $[\text{M} - 2\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3 - \text{C}(\text{CH}_3)_3 + 2\text{H} - \text{H}_2\text{O}]^+$ ), 289.20 (17,  $[\frac{\text{M}}{2}]^+$ ), 269.15 (8,  $[\text{M} - 3\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3 - \text{C}(\text{CH}_3)_3 + 3\text{H}]^+$ ), 205.14 (55,  $[\frac{\text{M}}{2} - \text{C}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3 + \text{H}]^+$ ), 187.13 (100,  $[\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_2]^+$ ), 147.06 (36,  $[\frac{\text{M}}{2} - \text{C}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3 - \text{C}(\text{CH}_3)_3]^+$ ), 121.08 (55,  $[\frac{\text{M}}{2} - 2\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3 + 2\text{H}]^+$ ).

**HRMS** (EI, 70 eV, C<sub>34</sub>H<sub>50</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>):  $\frac{m}{z}$  = ber.: 578.383 20, gem.: 578.383 42,  $\Delta$  = 0.37 ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3310 (m), 3298 (m), 3036 (w), 2956 (m), 2925 (w), 2903 (w), 2864 (w), 1657 (s), 1613 (m), 1593 (w), 1503 (s), 1481 (s), 1457 (m), 1427 (m), 1407 (m), 1397 (m), 1366 (m), 1360 (m), 1315 (m), 1296 (m), 1229 (m), 1193 (m), 1181 (m), 1157 (m), 1121 (w), 1034 (w), 939 (m), 927 (m), 881 (m), 850 (w), 816 (m), 789 (w), 765 (w), 744 (w), 722 (w), 672 (m), 644 (m), 632 (m), 625 (m), 614 (m), 599 (m), 568 (m), 551 (w), 527 (w), 511 (w), 496 (w), 490 (w), 473 (m), 457 (w), 450 (w), 441 (m), 425 (w), 410 (w), 401 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 11.4.34 Synthese von *N,N'*-[Ethan-1,2-diylbis(6-pivalamid-3,1-phenylen)]bis(2-ethylhexanamid) (189)



1.00 g (2.44 mmol) *N,N'*-[Ethan-1,2-diylbis(2-amino-4,1-phenylen)]dipivalamid (**184**) wurde in 250 mL Toluol suspendiert und unter Rühren über 5 min tropfenweise mit einer Lösung aus 852  $\mu\text{L}$  (4.87 mmol) 2-Ethylhexanoylchlorid in 15 mL Toluol versetzt. Anschließend wurde für jeweils 1 h bei Raumtemp., 70 °C und unter Rückfluss gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemp. wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand in vier Schritten aus Methanol sowie in zwei weiteren Schritten aus Methanol-Wasser-Gemischen (65:12.5, 65:37.5) umkristallisiert.

**Ausb.:** 966.1 mg (1.46 mmol, 60 %).

**Smp.:** 225 °C.

**$^1\text{H-NMR}$**  (600 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , 297.9 K):  $\delta$  = 9.74 (s, 2 H,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}(\text{Et})n\text{-Bu}$ ), 9.05 (s, 2 H,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 7.48 (d,  $^3J_{5,4} = ^3J_{5',4'} = 8.3 \text{ Hz}$ , 2 H, 5-*H*, 5'-*H*), 7.14 (br. s, 2 H, 2-*H*, 2'-*H*), 7.08 (dd,  $^3J_{4,5} = ^3J_{4',5'} = 8.3 \text{ Hz}$ ,  $^4J_{4,2} = ^4J_{4',2'} = 1.7 \text{ Hz}$ , 2 H, 4-*H*, 4'-*H*), 2.84 (s, 4 H,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ), 2.31 ( $m_c$  (pseudo sept.), 2 H,  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{Et})n\text{-Bu}$ ), 1.61–1.52 (m, 4 H,  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_2^a\text{CH}_3)\text{CH}_2^a n\text{-Pr}$ ), 1.52–1.45 (m, 2 H,  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_2^b\text{CH}_3)n\text{-Bu}$ ), 1.45–1.37 (m, 2 H,  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{Et})\text{CH}_2^b n\text{-Pr}$ ), 1.35–1.22 (m, 8 H,  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{Et})n\text{-Bu}$ ), 1.19 (s, 18 H,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.89 (t,  $^3J_{\text{CH}_2\text{CH}_3} = 7.4 \text{ Hz}$ , 6 H,  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(n\text{-Bu})\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 0.85 (t,  $^3J_{\text{CH}_2\text{CH}_3} = 6.9 \text{ Hz}$ , 6 H,  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{Et})(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ ) ppm.

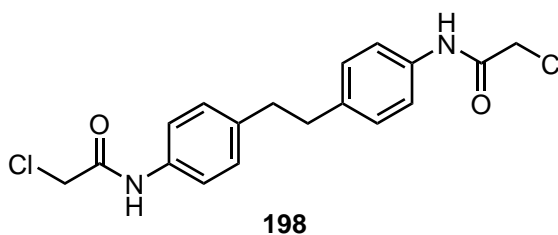
**$^{13}\text{C}$ -NMR** (150 MHz, DMSO- $d_6$ , 298.0 K):  $\delta$  = 176.14 ( $\text{C}_q$ , 2 C,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 175.06 ( $\text{C}_q$ , 2 C,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}(\text{Et})n\text{-Bu}$ ), 138.05 ( $\text{C}_q$ , 2 C,  $C$ -3,  $C$ -3'), 130.01 ( $\text{C}_q$ , 2 C,  $C$ -1,  $C$ -1'), 129.28 ( $\text{C}_q$ , 2 C,  $C$ -6,  $C$ -6'), 125.44 ( $\text{CH}$ , 2 C,  $C$ -4,  $C$ -4'), 125.33 ( $\text{CH}$ , 2 C,  $C$ -5,  $C$ -5'), 124.54 ( $\text{CH}$ , 2 C,  $C$ -2,  $C$ -2'), 48.25 ( $\text{CH}$ , 2 C,  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{Et})n\text{-Bu}$ ), 38.96 ( $\text{C}_q$ , 2 C,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 36.29 ( $\text{CH}_2$ , 2 C,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ), 32.06 ( $\text{CH}_2$ , 2 C,  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{Et})\text{CH}_2n\text{-Pr}$ ), 29.43 ( $\text{CH}_2$ , 2 C,  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{Et})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Et}$ ), 27.24 ( $\text{CH}_3$ , 6 C,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 25.79 ( $\text{CH}_2$ , 2 C,  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(n\text{-Bu})\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 22.19 ( $\text{CH}_2$ , 2 C,  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{Et})(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 13.85 ( $\text{CH}_3$ , 2 C,  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{Et})(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ ), 12.04 ( $\text{CH}_3$ , 2 C,  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(n\text{-Bu})\text{CH}_2\text{CH}_3$ ) ppm.

**MS** (EI, 70 eV):  $\frac{m}{z}$  (%) = 662.47 (15,  $[\text{M}]^+$ ), 633.43 (3,  $[\text{M} - \text{CH}_2\text{CH}_2]^+$ ), 619.44 (3,  $[\text{M} - \text{C}_3\text{H}_7]^+$ ), 606.40 (38,  $[\text{M} - \text{C}_4\text{H}_8]^+$ ), 591.38 (5,  $[\text{M} - \text{C}_4\text{H}_8 - \text{CH}_3]^+$ ), 587.39 (4,  $[\text{M} - \text{H}_2\text{O} - \text{C}_4\text{H}_9]^+$ ), 563.35 (12,  $[\text{M} - \text{C}_7\text{H}_{15}]^+$ ), 536.36 (28,  $[\text{M} - \text{C}_8\text{H}_{15}\text{O} + \text{H}]^+$ ), 503.33 (8,  $[\text{M} - \text{C}_8\text{H}_{15}\text{O} - \text{H}_2\text{O} - \text{CH}_3 + \text{H}]^+$ ), 479.29 (36,  $[\text{M} - \text{C}_8\text{H}_{15}\text{O} - \text{C}_4\text{H}_9 + \text{H}]^+$ ), 461.28 (35,  $[\text{M} - \text{C}_8\text{H}_{15}\text{O} - \text{C}_4\text{H}_9 - \text{H}_2\text{O} + \text{H}]^+$ ), 419.24 (6,  $[\text{M} - \text{C}_8\text{H}_{15}\text{O} - \text{C}_7\text{H}_{15} - \text{H}_2\text{O} + \text{H}]^+$ ), 377.23 (8,  $[\text{M} - \text{C}_4\text{H}_9 - \text{C}_8\text{H}_{15}\text{O} - \text{C}_5\text{H}_9\text{O} - \text{H}_2\text{O} + 2\text{H}]^+$ ), 353.19 (60,  $[\text{M} - 2\text{C}_8\text{H}_{15}\text{O} - \text{C}_4\text{H}_9 + 2\text{H}]^+$ ), 335.18 (19,  $[\text{M} - 2\text{C}_8\text{H}_{15}\text{O} - \text{C}_4\text{H}_9 - \text{H}_2\text{O} + 2\text{H}]^+$ ), 331.23 (8,  $[\frac{\text{M}}{2}]^+$ ), 269.14 (11,  $[\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}]^+$ ), 247.18 (19,  $[\frac{\text{M}}{2} - \text{C}_5\text{H}_9\text{O} + \text{H}]^+$ ), 229.17 (38,  $[\frac{\text{M}}{2} - \text{H}_2\text{O} - \text{C}_5\text{H}_9\text{O} + \text{H}]^+$ ), 205.13 (33,  $[\frac{\text{M}}{2} - \text{C}_8\text{H}_{15}\text{O} + \text{H}]^+$ ), 187.12 (32,  $[\frac{\text{M}}{2} - \text{H}_2\text{O} - \text{C}_7\text{H}_{15} + \text{H}]^+$ ), 147.05 (28,  $[\text{C}_8\text{H}_7\text{N}_2\text{O}]^+$ ), 121.08 (100,  $[\text{C}_7\text{H}_9\text{N}_2]^+$ ), 99.12 (21,  $[\text{C}_7\text{H}_{15}]^+$ ).

**HRMS** (EI, 70 eV,  $\text{C}_{40}\text{H}_{62}\text{N}_4\text{O}_4$ ):  $\frac{m}{z}$  = ber.: 662.477 10, gem.: 662.477 43,  $\Delta$  = 0.50 ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3272 (m), 3262 (m), 2957 (m), 2926 (m), 2869 (w), 1672 (m), 1646 (s), 1610 (m), 1530 (m), 1505 (s), 1482 (s), 1470 (s), 1457 (s), 1411 (m), 1386 (m), 1373 (m), 1364 (m), 1315 (m), 1296 (m), 1266 (w), 1251 (w), 1230 (m), 1211 (m), 1201 (m), 1171 (m), 1120 (w), 1094 (w), 1078 (w), 988 (w), 953 (m), 930 (w), 919 (w), 875 (m), 850 (m), 818 (m), 796 (w), 787 (w), 758 (w), 734 (w), 720 (m), 656 (w), 649 (w), 621 (m), 610 (m), 588 (w), 530 (w), 502 (w), 492 (w), 470 (w), 460 (w), 446 (w), 424 (w), 405 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 11.4.35 Synthese von *N,N'*-[Ethan-1,2-diylbis(4,1-phenylen)]bis(2-chloracetamid) (**198**)



2.00 g (9.44 mmol) 4,4'-Ethylendianilin (**173**) wurden in 120 mL Toluol gerührt und auf 65 °C erwärmt. Dazu wurden 1.50 mL (18.8 mmol) Chloressigsäurechlorid (**50**) über 8 min

hinzugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde für eine weitere Stunde bei 65 °C und 2 h unter Rückfluss gerührt. Dabei fiel ein weißer Feststoff aus. Dieser wurde nach dem Abkühlen auf Raumtemp. abfiltriert, mit 100 mL Toluol gewaschen und getrocknet. Der Rückstand wurde sukzessive aus Ethanol umkristallisiert. Aus dem Filtrat der ersten Filtration konnte durch Umkristallisation aus Ethanol eine weitere Produktfraktion isoliert werden.

**Ausb.:** 2.66 g (7.28 mmol, 77 %).

**Smp.:** 231 °C (Zersetzung)

**Lit.:** 231.2–233 °C.<sup>[460]</sup>

**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 300.0 K):  $\delta$  = 10.19 (s, 2 H, –NH–), 7.47 (d, <sup>3</sup>*J* = 8.5 Hz, 4 H, 2-*H*, 2'-*H*, 6-*H*, 6'-*H*), 7.15 (d, <sup>3</sup>*J* = 8.5 Hz, 4 H, 3-*H*, 3'-*H*, 5-*H*, 5'-*H*), 4.22 (s, 4 H, –CH<sub>2</sub>Cl), 2.81 (s, 4 H, –CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>–) ppm.

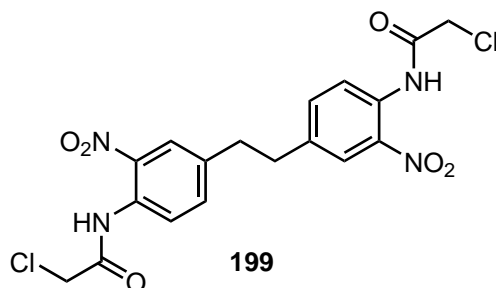
**<sup>13</sup>C-NMR** (150 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 300.0 K):  $\delta$  = 164.36 (C<sub>q</sub>, 2 C, –NH<sub>2</sub>C(O)–), 136.93 (C<sub>q</sub>, 2 C, C-4, C-4'), 136.29 (C<sub>q</sub>, 2 C, C-1, C-1'), 128.70 (CH, 4 C, C-3, C-3', C-5, C-5'), 119.28 (CH, 4 C, C-2, C-2', C-6, C-6'), 43.54 (CH<sub>2</sub>, 2 C, –CH<sub>2</sub>Cl), 36.44 (CH<sub>2</sub>, 2 C, –CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>–) ppm.

**MS** (EI, 70 eV):  $\frac{m}{z}$  (%) = 364.06 (8, [M]<sup>+</sup>), 182.03 (100, [ $\frac{M}{2}$ ]<sup>+</sup>), 107.05 (18, [C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>N]<sup>+</sup>), 106.06 (67, [C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>N]<sup>+</sup>), 105.06 (5, [C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>N]<sup>+</sup>).

**HRMS** (EI, 70 eV, C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>):  $\frac{m}{z}$  = ber.: 364.074 53, gem.: 364.074 00,  $\Delta$  = –1.47 ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3291 (w), 3276 (w), 3189 (w), 3047 (w), 2944 (w), 2939 (w), 2911 (w), 2850 (w), 1673 (m), 1611 (w), 1596 (m), 1522 (m), 1456 (w), 1440 (w), 1404 (m), 1355 (w), 1329 (m), 1291 (m), 1249 (m), 1186 (m), 1138 (w), 1096 (w), 1060 (w), 1038 (w), 968 (m), 940 (w), 923 (w), 868 (w), 829 (s), 800 (m), 750 (w), 723 (w), 692 (s), 685 (s), 663 (w), 652 (w), 635 (w), 603 (w), 589 (w), 571 (w), 532 (s), 503 (m), 474 (w), 455 (w), 446 (w), 439 (w), 426 (m), 422 (m), 410 (w) cm<sup>–1</sup>.

### 11.4.36 Synthese von *N,N'*-[Ethan-1,2-diylbis(2-nitro-4,1-phenylen)]bis(2-chloracetamid) (199)



1.04 g (2.84 mmol) *N,N'*-[Ethan-1,2-diylbis(4,1-phenylen)]bis(2-chloracetamid) (**198**) wurden bei Raumtemp. in kleinen Portionen unter Rühren zu 50 mL Salpetersäure (65 %) zugegeben. Nach beendeter Zugabe wurde für 19 h bei Raumtemp. gerührt. Der dabei entstandene gelbe

Feststoff wurde abfiltriert, mit 100 mL Wasser gewaschen, im Luftstrom getrocknet und anschließend mit 50 mL *n*-Pentan gewaschen und erneut getrocknet. Es wurde ein gelbes Pulver erhalten.

**Ausb.:** 1.15 g (2.53 mmol, 89 %).

**Smp.:** 242 °C (Zersetzung).

**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300.0 K):  $\delta$  = 10.58 (s, 2 H,  $-\text{NH}-$ ), 7.96 (d,  $^4J_{3,5} = ^4J_{3',5'} = 1.9$  Hz, 2 H, 3-*H*, 3'-*H*), 7.70 (d,  $^3J_{6,5} = ^3J_{6',5'} = 8.3$  Hz, 2 H, 6-*H*, 6'-*H*), 7.63 (dd,  $^3J_{5,6} = ^3J_{5',6'} = 8.3$  Hz,  $^4J_{5,3} = ^4J_{5',3'} = 1.9$  Hz, 2 H, 5-*H*, 5'-*H*), 4.35 (s, 4 H,  $-\text{CH}_2\text{Cl}$ ), 3.00 (s, 4 H,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (150 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300.0 K):  $\delta$  = 165.10 (C<sub>q</sub>, 2 C,  $-\text{NH}C(\text{O})-$ ), 141.73 (C<sub>q</sub>, 2 C, *C*-2, *C*-2'), 139.19 (C<sub>q</sub>, 2 C, *C*-4, *C*-4'), 134.38 (CH, 2 C, *C*-5, *C*-5'), 128.77 (C<sub>q</sub>, 2 C, *C*-1, *C*-1'), 125.14 (CH, 2 C, *C*-6, *C*-6'), 124.72 (CH, 2 C, *C*-3, *C*-3'), 42.95 (CH<sub>2</sub>, 2 C,  $-\text{CH}_2\text{Cl}$ ), 35.24 (CH<sub>2</sub>, 2 C,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) ppm.

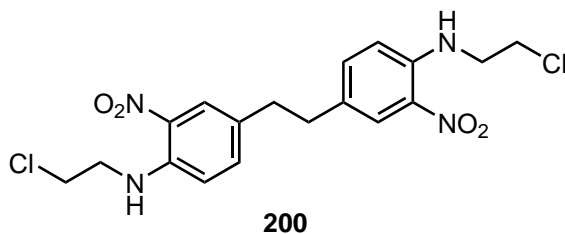
**MS** (EI, 70 eV):  $\frac{m}{z}$  (%) = 454.04 (5, [M]<sup>+</sup>), 227.02 (74, [ $\frac{M}{2}$ ]<sup>+</sup>), 151.05 (100, [ $\frac{M}{2} - \text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{Cl} + \text{H}$ ]<sup>+</sup>), 146.06 (8, [C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>NO]<sup>+</sup>), 135.05 (4, [C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>N<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>), 106.06 (6, [C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>N]<sup>+</sup>), 105.05 (27, [C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>N]<sup>+</sup>), 104.05 (7, [C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>N]<sup>+</sup>).

**HRMS** (EI, 70 eV, C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>):  $\frac{m}{z}$  = ber.: 454.044 69, gem.: 454.044 55,  $\Delta$  = -0.31 ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3302 (m), 3013 (w), 2957 (w), 1698 (s), 1622 (m), 1583 (s), 1514 (s), 1444 (s), 1408 (m), 1339 (s), 1313 (m), 1279 (s), 1265 (m), 1231 (m), 1172 (m), 1160 (m), 1141 (m), 1082 (m), 966 (w), 922 (w), 914 (m), 908 (m), 841 (s), 803 (w), 761 (s), 719 (m), 706 (m), 677 (m), 649 (w), 559 (m), 531 (m), 468 (s), 445 (w), 439 (m), 421 (m), 404 (w) cm<sup>-1</sup>.

### 11.4.37 Synthese von

#### 4,4'-(Ethan-1,2-diyl)bis[*N*-(2-chlorethyl)-2-nitroanilin] (200)



Unter Stickstoffatmosphäre wurden 1.01 g (2.21 mmol) *N,N'*-[Ethan-1,2-diylbis(2-nitro-4,1-phenylen)]bis(2-chloracetamid) (**199**) in 50 mL trockenem Tetrahydrofuran suspendiert und auf 0 °C gekühlt. Unter Rühren wurden 10.5 mL Boran-Tetrahydrofuran (1 M in THF) über 5 min hinzuge tropft. Nach beendeter Zugabe wurde noch für 10 min bei 0 °C und anschließend für 14 h bei Raumtemp. gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde tropfenweise mit

Methanol versetzt, bis sich die Gasentwicklung abschwächte. Nach der Zugabe von insgesamt 25 mL Methanol wurde für 90 min bei Raumtemp. gerührt. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt und der Rückstand mit 25 mL Wasser und 25 mL Natronlauge (40 %) versetzt. Die wässr. Phase wurde viermal mit je 50 mL Dichlormethan, dreimal mit je 50 mL Ethylacetat und einmal mit 50 mL Chloroform extrahiert. Schließlich wurde die wässr. Phase mit konz. Salzsäure auf pH ~6 gebracht und noch zweimal mit je 50 mL Chloroform extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (Kieselgel, Dichlormethan) aufgereinigt. Es wurde ein oranger Feststoff ( $R_f = 0.64$ ) erhalten.

**Ausb.:** 264 mg (617  $\mu$ mol, 28 %).

**Smp.:** 174 °C.

**$^1\text{H-NMR}$**  (500 MHz, DMSO- $d_6$ , 299.8 K):  $\delta = 8.17$  (t,  $^3J_{\text{NH},1'} = 5.9$  Hz, 2 H,  $-\text{NH}-$ ), 7.92 (d,  $^4J_{3,5} = ^4J_{3',5'} = 2.2$  Hz, 2 H, 3-*H*, 3'-*H*), 7.47 (dd,  $^3J_{5,6} = ^3J_{5',6'} = 8.8$  Hz,  $^4J_{5,3} = ^4J_{5',3'} = 2.1$  Hz, 2 H, 5-*H*, 5'-*H*), 7.07 (d,  $^3J_{6,5} = ^3J_{6',5'} = 8.9$  Hz, 2 H, 6-*H*, 6'-*H*), 3.84 (t,  $^3J_{\text{CH}_2\text{Cl},\text{NHCH}_2} = 6.1$  Hz, 4 H,  $-\text{CH}_2\text{Cl}$ ), 3.72 (dt (pseudo q),  $J = 6.0$  Hz, 4 H,  $-\text{NHCH}_2-$ ), 2.79 (s, 4 H,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) ppm.

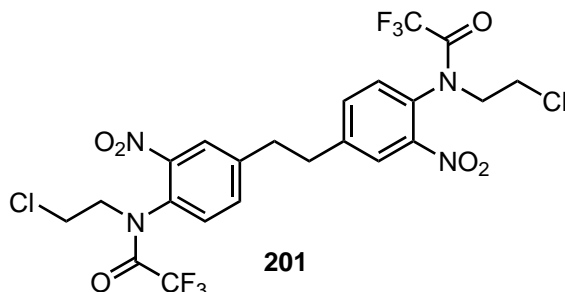
**$^{13}\text{C-NMR}$**  (125 MHz, DMSO- $d_6$ , 300.1 K):  $\delta = 143.24$  ( $\text{C}_q$ , 2 C, *C*-1, *C*-1'), 137.62 (CH, 2 C, *C*-5, *C*-5'), 131.00 ( $\text{C}_q$ , 2 C, *C*-2, *C*-2'), 128.86 ( $\text{C}_q$ , 2 C, *C*-4, *C*-4'), 125.19 (CH, 2 C, *C*-3, *C*-3'), 114.63 (CH, 2 C, *C*-6, *C*-6'), 43.91 ( $\text{CH}_2$ , 2 C,  $-\text{NHCH}_2-$ ), 43.20 ( $\text{CH}_2$ , 2 C,  $-\text{CH}_2\text{Cl}$ ), 35.12 ( $\text{CH}_2$ , 2 C,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) ppm.

**MS** (EI, 70 eV):  $\frac{m}{z}$  (%) = 426.08 (3,  $[\text{M}]^+$ ), 213.04 (100,  $[\frac{\text{M}}{2}]^+$ ), 168.05 (4,  $[\frac{\text{M}}{2} - \text{NO}_2 + \text{H}]^+$ ), 167.05 (4,  $[\frac{\text{M}}{2} - \text{NO}_2]^+$ ), 143.06 (4,  $[\text{C}_9\text{N}_7\text{N}_2]^+$ ), 132.08 (31,  $[\frac{\text{M}}{2} - \text{HCl} - \text{NO}_2 + \text{H}]^+$ ), 130.06 (6,  $[\text{C}_9\text{H}_8\text{N}]^+$ ), 117.05 (4,  $[\text{C}_7\text{H}_5\text{N}_2]^+$ ), 106.06 (5,  $[\text{C}_7\text{H}_8\text{N}]^+$ ), 105.06 (17,  $[\text{C}_7\text{H}_7\text{N}]^+$ ), 104.05 (6,  $[\text{C}_7\text{H}_6\text{N}]^+$ ), 91.05 (4,  $[\text{C}_7\text{H}_7]^+$ ), 90.04 (6,  $[\text{C}_6\text{H}_4\text{N}]^+$ ).

**HRMS** (EI, 70 eV,  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_4$ ):  $\frac{m}{z} = \text{ber.}: 426.086\,16$ , gem.: 426.086\,79,  $\Delta = 1.47$  ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 3357$  (w), 3078 (w), 2955 (m), 2923 (s), 2853 (m), 1630 (m), 1568 (s), 1520 (s), 1465 (m), 1447 (m), 1424 (m), 1402 (s), 1364 (m), 1348 (s), 1326 (m), 1278 (s), 1261 (m), 1252 (m), 1232 (s), 1181 (s), 1154 (s), 1063 (s), 1030 (m), 1019 (m), 926 (m), 903 (m), 816 (s), 766 (s), 756 (m), 725 (m), 706 (w), 677 (m), 663 (w), 615 (w), 543 (s), 527 (s), 511 (m), 502 (m), 482 (m), 469 (m), 439 (w), 424 (w), 405 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

### 11.4.38 Synthese von *N,N'*-[Ethan-1,2-diylbis(2-nitro-4,1-phenylen)]bis[*N*-(2-chlorethyl)-2,2,2-trifluoracetamid] (201)



261 mg (611  $\mu\text{mol}$ ) 4,4'-(Ethan-1,2-diyl)bis[*N*-(2-chlorethyl)-2-nitroanilin] (**200**) wurden unter Stickstoffatmosphäre in 25 mL trockenem Dichlormethan gelöst und mit 850  $\mu\text{L}$  (6.13 mmol) Triethylamin versetzt. Die orange Lösung wurde auf 0 °C gekühlt. In der Kälte wurden 4.23 mL (30.4 mmol) Trifluoressigsäureanhydrid tropfenweise über 5 min hinzugegeben. Nach beendeter Zugabe wurde noch für eine weitere Stunde bei 0 °C und für 17 h bei Raumtemp. gerührt. Die hellgelbe Lösung wurde vorsichtig mit 75 mL gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt und die wässr. Phase zweimal mit je 25 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden noch zweimal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der Rückstand wurde mehrfach säulenchromatographisch (Kieselgel, Dichlormethan:*n*-Pentan = 2:1, Dichlormethan:*n*-Pentan = 1:1  $\rightarrow$  Dichlormethan:*n*-Pentan = 1:1.02  $\rightarrow$  Dichlormethan) aufgereinigt. Es wurde ein gelbes Harz ( $R_f$  = 0.45, Dichlormethan) als Gemisch aus zwei Rotameren erhalten.

**Ausb.:** 304 mg (491  $\mu\text{mol}$ , 80 %).

**$^1\text{H-NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 299.9 K):  $\delta$  = 7.910 (d,  $^4J_{3,5} = ^4J_{3',5'} = 2.2$  Hz, 2 H, 3-*H*, 3'-*H*), 7.906 (d,  $^4J_{3,5} = ^4J_{3',5'} = 2.2$  Hz, 2 H, 3-*H*, 3'-*H*), 7.57 (d,  $^3J_{6,5} = ^3J_{6',5'} = 7.7$  Hz, 2 H, 6-*H*, 6'-*H*), 7.56 (d,  $^3J_{6,5} = ^3J_{6',5'} = 7.3$  Hz, 2 H, 6-*H*, 6'-*H*), 7.48 (dd,  $^3J_{5,6} = ^3J_{5',6'} = 8.1$  Hz,  $^4J_{5,3} = ^4J_{5',3'} = 2.1$  Hz, 2 H, 5-*H*, 5'-*H*), 7.44 (dd,  $^3J_{5,6} = ^3J_{5',6'} = 8.1$  Hz,  $^4J_{5,3} = ^4J_{5',3'} = 2.1$  Hz, 2 H, 5-*H*, 5'-*H*), 4.64 (t,  $^3J_{\text{NCH}_2, \text{CH}_2\text{Cl}} = 5.7$  Hz, 2 H, -NCH<sub>2</sub>), 4.62 (t,  $^3J_{\text{NCH}_2, \text{CH}_2\text{Cl}} = 5.6$  Hz, 2 H, -NCH<sub>2</sub>), 3.95–3.87 (m, 4 H, -CH<sub>2</sub>Cl, -CH<sub>2</sub>Cl), 3.69–3.61 (m, 4 H, -CH<sub>2</sub>Cl, -CH<sub>2</sub>Cl), 3.54–3.45 (m, 4 H, -NCH<sub>2</sub>, -NCH<sub>2</sub>), 3.163 (s, 4 H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 3.160 (s, 4 H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 299.9 K):  $\delta$  = 156.82 ( $\text{C}_q$ ,  $^2J = 37$  Hz, 4 C, -NC(O)CF<sub>3</sub>, -NC(O)CF<sub>3</sub>, -NC(O)CF<sub>3</sub>, -NC(O)CF<sub>3</sub>), 145.72 ( $\text{C}_q$ , 4 C, C-2, C-2', C-2, C-2'), 143.99 ( $\text{C}_q$ , 2 C, C-4, C-4'), 143.95 ( $\text{C}_q$ , 2 C, C-4, C-4'), 134.53 (CH, 2 C, C-5, C-5'), 134.46 (CH, 2 C, C-5, C-5'), 133.17 (CH, 2 C, C-6, C-6'), 133.13 (CH, 2 C, C-6, C-6'), 131.20 ( $\text{C}_q$ , 4 C, C-1, C-1',



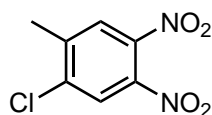
*C*-1, *C*-1'), 126.16 (CH, 2 C, *C*-3, *C*-3'), 126.14 (CH, 2 C, *C*-3, *C*-3'), 115.95 (C<sub>q</sub>, <sup>1</sup>*J* = 288 Hz, 2 C, –NC(O)CF<sub>3</sub>, –NC(O)CF<sub>3</sub>), 115.94 (C<sub>q</sub>, <sup>1</sup>*J* = 288 Hz, 2 C, –NC(O)CF<sub>3</sub>, –NC(O)CF<sub>3</sub>), 53.70 (CH<sub>2</sub>, 2 C, –NCH<sub>2</sub>, –NCH<sub>2</sub>), 53.67 (CH<sub>2</sub>, 2 C, –NCH<sub>2</sub>, –NCH<sub>2</sub>), 40.43 (CH<sub>2</sub>, 2 C, –CH<sub>2</sub>Cl, –CH<sub>2</sub>Cl), 40.39 (CH<sub>2</sub>, 2 C, –CH<sub>2</sub>Cl, –CH<sub>2</sub>Cl), 36.41 (CH<sub>2</sub>, 2 C, –CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>–), 36.37 (CH<sub>2</sub>, 2 C, –CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>–) ppm.

<sup>19</sup>F-NMR (470 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300.1 K): δ = –68.88 (0.25 F), –68.94 (2.75 F), –68.97 (2.57 F), –69.13 (0.43 F) ppm.

MS (MALDI):  $\frac{m}{z}$  (%) = 619 (24, [M + H]<sup>+</sup>), 505 (100, [M – 2 CF<sub>3</sub> + 2 H + Na]<sup>+</sup>).

MS (EI, 70 eV):  $\frac{m}{z}$  (%) = 572.05 (96, [M – NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>), 569.06 (14, [M – CH<sub>2</sub>Cl]<sup>+</sup>), 540.05 (5, [M – C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>Cl – O]<sup>+</sup>), 510.06 (5, [M – C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>Cl – NO<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup>), 474.08 (10, [M – C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>Cl – NO<sub>2</sub> – HCl + H]<sup>+</sup>), 421.10 (5, [C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>]<sup>+</sup>), 309.02 (8, [ $\frac{M}{2}$ ]<sup>+</sup>), 261.04 (9, [ $\frac{M}{2}$  – CH<sub>2</sub>Cl + H]<sup>+</sup>), 247.03 (15, [ $\frac{M}{2}$  – C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>Cl + H]<sup>+</sup>), 231.03 (20, [C<sub>9</sub>H<sub>6</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>), 213.04 (4, [ $\frac{M}{2}$  – C(O)CF<sub>3</sub> + H]<sup>+</sup>), 201.04 (13, [C<sub>9</sub>H<sub>6</sub>F<sub>3</sub>NO]<sup>+</sup>), 200.03 (12, [C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>), 181.03 (6, [C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>ClNO]<sup>+</sup>), 179.04 (5, [C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>ClN<sub>2</sub>]<sup>+</sup>), 177.03 (6, [C<sub>8</sub>H<sub>5</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>]<sup>+</sup>), 166.04 (8, [C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>]<sup>+</sup>), 163.05 (13, [C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>), 161.07 (6, [C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>N<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>), 158.00 (44, [C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>ClNO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>), 152.03 (9, [C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>ClN]<sup>+</sup>), 147.05 (100, [C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>N<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>), 143.06 (12, [C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>N<sub>2</sub>]<sup>+</sup>), 132.04 (11, [C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>NO]<sup>+</sup>), 131.06 (14, [C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>N<sub>2</sub>]<sup>+</sup>), 130.06 (16, [C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>N<sub>2</sub>]<sup>+</sup>), 122.02 (6, [C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>), 117.06 (11, [C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>N]<sup>+</sup>), 104.05 (12, [C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>N]<sup>+</sup>), 103.04 (7, [C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>N]<sup>+</sup>), 90.05 (26, [C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>N]<sup>+</sup>).

### 11.4.39 Synthese von 2-Chlor-4,5-dinitrotoluol (214)



214

1.02 g (5.96 mmol) 2-Chlor-4-nitrotoluol (**209**) wurden in 4.90 mL konz. Schwefelsäure auf 45–50 °C erwärmt und mit 1.18 mL Salpetersäure (65 %) versetzt. Etwa 10 min nach der Zugabe fiel ein Feststoff aus. Nach insgesamt 30 min wurde für 1 h auf 90 °C erwärmt. Das auf Raumtemp. abgekühlte Reaktionsgemisch wurde auf 30 mL Eis gegeben und der Feststoff dreimal mit je 50 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Durch sukzessive Umkristallisation aus Ethanol konnten mehrere Produktfraktionen mit plättchen- beziehungsweise nadelförmigen Kristallen erhalten werden.

Ausb.: 571 mg (2.63 mmol, 44 %)

Lit.: >85 %.<sup>[469]</sup>

Smp.: 84 °C

Lit.: 88.5 °C.<sup>[469]</sup>

**$^1\text{H-NMR}$**  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298.0 K, TMS):  $\delta = 7.93$  (s, 1 H, 3-*H*), 7.81 (s, 1 H, 6-*H*), 2.55 (s, 3 H,  $-\text{CH}_3$ ) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298.0 K):  $\delta = 143.56$  ( $\text{C}_q$ , 1 C, *C*-1), 141.19 ( $\text{C}_q$ , 1 C, *C*-4), 141.04 ( $\text{C}_q$ , 1 C, *C*-5), 139.50 ( $\text{C}_q$ , 1 C, *C*-2), 126.96 (CH, 1 C, *C*-6), 125.77 (CH, 1 C, *C*-3), 20.55 ( $\text{CH}_3$ , 1 C,  $-\text{CH}_3$ ) ppm.

**MS** (EI, 70 eV):  $\frac{m}{z}$  (%) = 215.99 (100,  $[\text{M}]^+$ ), 142.00 (4,  $[\text{C}_6\text{H}_5\text{ClNO}]^+$ ), 128.00 (25,  $[\text{C}_6\text{H}_5\text{ClO}]^+$ ), 125.00 (4,  $[\text{C}_6\text{H}_4\text{ClN}]^+$ ), 124.00 (6,  $[\text{C}_6\text{H}_3\text{ClN}]^+$ ), 123.00 (9,  $[\text{C}_7\text{H}_4\text{Cl}]^+$ ), 112.00 (17,  $[\text{C}_6\text{H}_5\text{Cl}]^+$ ), 111.00 (4,  $[\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}]^+$ ), 105.03 (4,  $[\text{C}_7\text{H}_5\text{O}]^+$ ), 100.00 (13,  $[\text{C}_5\text{H}_5\text{Cl}]^+$ ), 99.00 (12,  $[\text{C}_5\text{H}_4\text{Cl}]^+$ ), 93.03 (22,  $[\text{C}_6\text{H}_5\text{O}]^+$ ), 90.03 (24,  $[\text{C}_6\text{H}_4\text{N}]^+$ ).

**HRMS** (EI, 70 eV,  $\text{C}_7\text{H}_5\text{ClN}_2\text{O}_4$ ):  $\frac{m}{z} = \text{ber.}: 215.993\,78$ ,  $\text{gem.}: 215.993\,16$ ,  $\Delta = -2.88$  ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 3102$  (w), 3085 (w), 3043 (w), 3003 (w), 2971 (w), 2885 (w), 2867 (w), 1788 (w), 1738 (w), 1594 (w), 1530 (s), 1471 (m), 1383 (m), 1371 (s), 1358 (s), 1252 (m), 1219 (m), 1150 (m), 1103 (s), 1036 (m), 1009 (w), 969 (s), 900 (s), 887 (m), 856 (s), 801 (m), 755 (m), 745 (m), 713 (m), 687 (w), 648 (m), 615 (m), 592 (m), 518 (m), 440 (m), 418 (m), 412 (m), 403 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

## Aufbau der ATP-Synthase

In der in die Membran eingebetteten  $F_0$ -Einheit der ATP-Synthase von *E. coli* sind zehn c-Untereinheiten ringförmig angeordnet.<sup>[26,45,47,48,54,563–569]</sup> Dieser Ring steht in direktem Kontakt mit der a-Untereinheit,<sup>[54,569–571]</sup> welche zwei Halbkanäle für den Protonentransport bildet.<sup>[31,54,563,564,569]</sup> Um das Konzentrationsgefälle von der periplasmatischen zur cytoplasmatischen Seite auszugleichen müssen die Protonen die beiden Halbkanäle passieren. Dabei treiben sie die Rotation des  $c_{10}$ -Rings an, welche nach dem Prinzip einer molekularen Ratsche funktioniert und in Schritte von  $36^\circ$  unterteilt ist.<sup>[22,31,54,563,564,569,570,572]</sup> Der hydrophobe Teil der b-Untereinheiten ist so an die a-Untereinheit gebunden, dass die Funktion der gesamten  $F_0$ -Einheit gewährleistet ist.<sup>[52,54,573–575]</sup>

Auf der cytoplasmatischen Seite der Membran binden die Untereinheiten  $\gamma$  und  $\epsilon$  an den c-Ring, wodurch eine gemeinsam rotierende Einheit (der Rotator) entsteht.<sup>[20,49,54,576–581]</sup> Das Drehmoment wird dabei elastisch übertragen,<sup>[22,582,583]</sup> damit die Einzelschritte des Rings aus unterschiedlicher Anzahl c-Untereinheiten in verschiedenen Organismen mit denen der  $\gamma$ -Untereinheit (vgl. **Anhang B**) effizient synchronisiert werden können.<sup>[31,582–584]</sup>

Die  $\gamma$ -Untereinheit bildet eine gebogene Superspirale, die tief in den Hohlraum eines Hexamers reicht, welches aus den  $\alpha$ - und  $\beta$ -Untereinheiten aufgebaut ist.<sup>[54,541,581,585]</sup> In diesem sind die  $\alpha$ - und  $\beta$ -Untereinheiten ringförmig alternierend angeordnet, „wie die Segmente einer Orange“.<sup>[585]</sup> Die aus der Membran herausragenden b-Untereinheiten dienen als Stator und halten das  $\alpha_3\beta_3$ -Hexamer gemeinsam mit der  $\delta$ -Untereinheit in Position.<sup>[18,54,573,574,586–589]</sup> Durch seine unsymmetrische Struktur verursacht die  $\gamma$ -Untereinheit unterschiedliche Konformationen der darin befindlichen Bindungstaschen<sup>[54,541,581,585,590]</sup> – die Voraussetzung für die Synthese von ATP (s. **Anhang B**).<sup>[11,17,18,591]</sup>

Die katalytisch aktiven Zentren liegen in den  $\beta$ -Untereinheiten, die benachbarten  $\alpha$ -Untereinheiten tragen mit wenigen Gruppen dazu bei.<sup>[585]</sup> Die Bindungstaschen bestehen aus einem Teil, in dem das Adenosin gebunden wird, und einem Teil, der für die Phosphatbindung zuständig ist. Der Bereich, der für die Bindung des Adeninrestes zuständig ist, besteht hauptsächlich aus hydrophoben Resten und ist auch in der Lage, andere Nukleotide zu binden.<sup>[38,585]</sup> Durch die hydrophoben Wechselwirkungen wird der Rest deutlich schwächer gebunden, und lässt sich somit leicht wieder freisetzen. Die für die Di- und Triphosphat-

Bindung verantwortlichen Aminosäuren befinden sich in einer Schleife, die aus einer Sequenz von neun Aminosäuren besteht, welche in ähnlicher Weise in vielen anderen Proteinen für die Bindung von Nukleotiden zuständig ist (*P-Loop*).<sup>[585]</sup>

Die  $\epsilon$ -Untereinheit hat neben der Eigenschaft die Bindung von  $\gamma$  an den  $c_{10}$ -Ring zu unterstützen inhibitorische beziehungsweise regulatorische Eigenschaften.<sup>[49,577,578,581,592–595]</sup> Sie kann in einer kompakten und einer ausgestreckten Form vorliegen. In der ausgestreckten Form reicht ein Ende neben der  $\gamma$ -Untereinheit in den Hohlraum des  $\alpha_3\beta_3$ -Rings und inhibiert die Rotation.<sup>[49,54,581,592,593,595]</sup>

# Mechanismus der ATP-Synthase

Die Rotationsrichtung der ATP-Synthase ist abhängig von der Größe des Protonengradienten und der ATP-Konzentration. Ist die protonenmotorische Kraft geringer, als die bei der ATP-Hydrolyse gewonnene Energie, katalysiert die ATP-Synthase die Hydrolyse von ATP und wirkt als Protonenpumpe in die entgegengesetzte Richtung.<sup>[20,24,572,596]</sup> Auch die einzelnen Einheiten,  $F_1$  und  $F_O$ , sind noch aktiv. Die vollständige  $F_O$ -Einheit arbeitet weiter als Protonenpumpe<sup>[43,575]</sup> und die  $F_1$ -Einheit hydrolysiert ATP,<sup>[19,38,39]</sup> wobei die  $\gamma$ -Untereinheit in die der Synthese entgegengesetzten Rotationsrichtung rotiert.<sup>[19,580]</sup>

Anhand von Untersuchungen der ATP-Hydrolyse wurden viele Schritte des Mechanismus der ATP-Synthase aufgeklärt. Ein Verständnis von diesem wichtigen Mechanismus ist bereits seit langem von großem Interesse.<sup>[11,17,31,37,39,44,121,585,597]</sup> Selbst ohne eine genaue Struktur des Enzyms zu kennen, konnten mit der Zeit immer mehr Modelle ausgeschlossen werden, bis BOYER den *Bindungswechselmechanismus* postulierte.<sup>[11,17,18]</sup> Dieser besagt, dass drei strukturell gleiche katalytische Zentren sequentiell und kooperativ unterschiedliche Konformationen (offen, fest und lose) durchlaufen, was durch eine Rotation der  $\gamma$ -Untereinheit angetrieben wird. Mit der ersten Kristallstruktur einer mitochondrialen  $F_1$ -Einheit<sup>[585]</sup> war schließlich der Grundstein für weitere Experimente gelegt, die das Vorliegen eines solchen Rotationsmechanismus für die Hydrolyse von ATP belegen konnten.<sup>[19,598–601]</sup> Ein schematisches Modell des Mechanismus der ATP-Hydrolyse in der  $F_1$ -Einheit ist in **Abb. B.1** dargestellt.

Innerhalb eines befestigten  $\alpha_3\beta_3$ -Hexamers rotiert die unsymmetrische  $\gamma$ -Untereinheit von der Membran aus gesehen in 120°-Schritten gegen den Uhrzeigersinn.<sup>[19,598]</sup> Diese Schritte sind in Abhängigkeit von der ATP-Konzentration und der Herkunft der  $F_1$ -Einheit in kleinere Schritte unterteilt.<sup>[600–604]</sup> Die Bindung der Substrate erfolgt nach einem *induced-fit*-Mechanismus.<sup>[541,605,606]</sup>

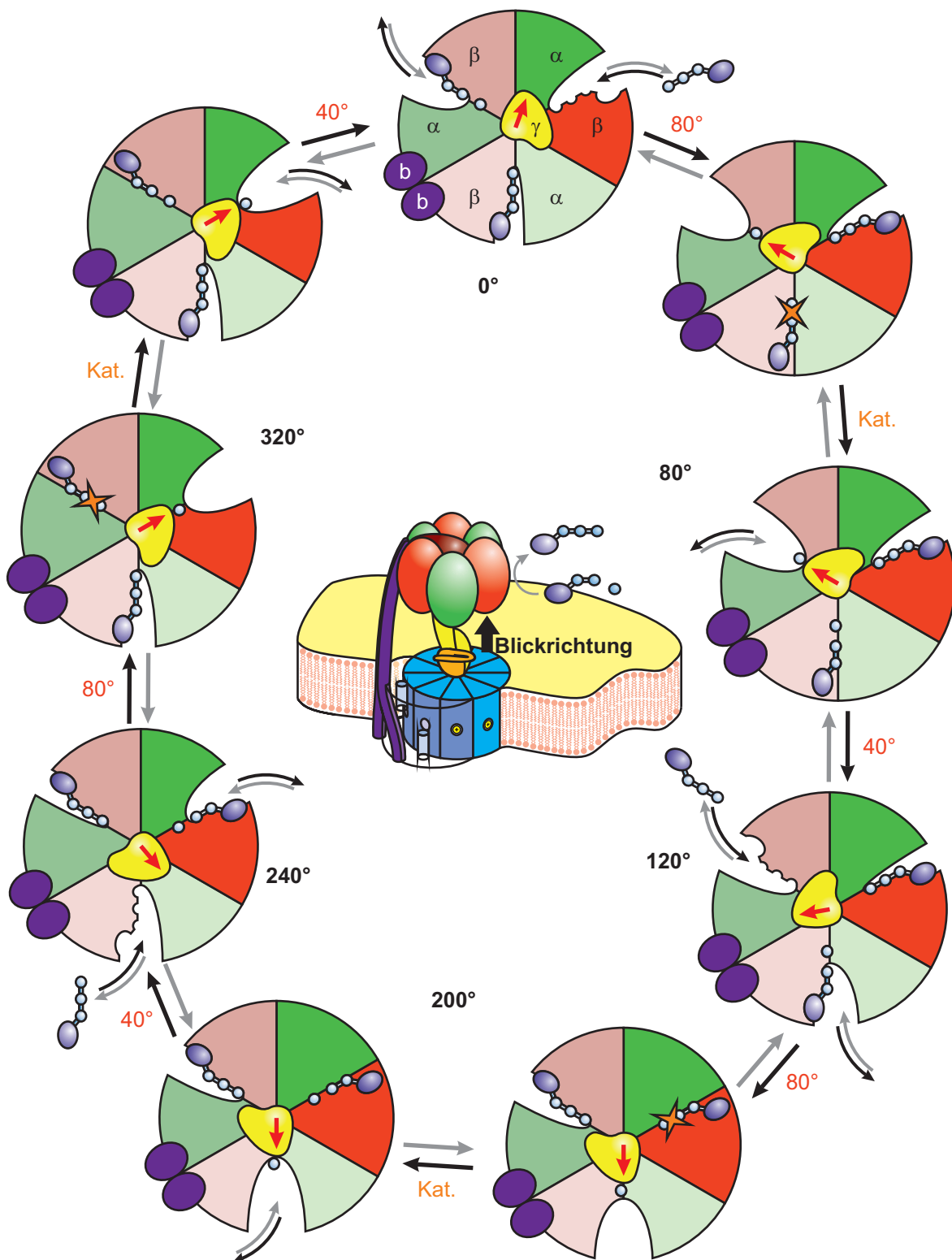
Aus der Kombination von Kristallstrukturen der  $F_1$ -Einheit aus Rinderherz-Mitochondrien und Untersuchungen der Rotation bakterieller  $F_1$ -Einheiten lässt sich folgendes Modell für den Mechanismus der ATP-Hydrolyse durch eine bakterielle ATP-Synthase ableiten: Die Bindung von ATP<sup>[600,601]</sup> an ein freies aktives Zentrum bei 0° führt zu einer Rotation von  $\gamma$  um 80°.<sup>[601,607]</sup> Parallel dazu erfolgt die Freisetzung von ADP aus einer halb geöffneten oder sich gerade öffnenden Bindungstasche<sup>[591,603,606,607]</sup>

Das Enzym befindet sich dann im katalytischen Haltezustand.<sup>[601]</sup> Das neu gebundene ATP befindet sich in einer leicht geöffneten Bindungsstasche (lose Konformation), wie aus Kristallstrukturen geschlossen werden kann.<sup>[585,590]</sup> Die Katalyse findet in einer vollständig geschlossenen Bindungsstasche (feste Konformation) statt.<sup>[585,590,591,606–609]</sup> In dieser sind sowohl ein Magnesium-Ion als auch eine protonierte Aminogruppe eines Lysins an der Phosphatbindung beteiligt, ebenso wie zwei Guanidiniumreste von Arginin-Einheiten.<sup>[585,590]</sup> Diese sind in der Lage, die negativen Ladungen der Phosphate zu stabilisieren, und somit die COULOMB-Abstoßung zu verringern. Das Magnesium-Ion verbrückt das Phosphat-Ion mit dem endständigen Phosphatrest von ADP beziehungsweise die beiden endständigen Phosphatreste von ATP<sup>[541,590]</sup> und spielt für die Bindungsaffinitäten<sup>[610,611]</sup> und bei der Katalyse<sup>[126]</sup> eine entscheidende Rolle.

Vor der Hydrolyse drückt der Guanidinium-Rest einer Arginin-Gruppe der  $\alpha$ -Untereinheit gegen den endständigen Phosphatrest von ATP.<sup>[590]</sup> Dieser wird dadurch so angeordnet, dass er in einer Linie mit einem Wassermolekül steht, welches vom Carboxylat einer Glutaminsäure-Gruppe der  $\beta$ -Untereinheit polarisiert wird.<sup>[590]</sup> Das aktivierte Wassermolekül ist damit so positioniert, dass es den Phosphatrest nukleophil angreifen kann und ein fünffach koordinierter Übergangszustand ausgebildet wird. Die dabei entstehende negative Ladung wird von der positiven Ladung des Guanidinium-Restes der  $\alpha$ -Untereinheit stabilisiert.<sup>[585,590,611–613]</sup>

Die dritte Bindungsstasche ist leer und vollständig geöffnet.<sup>[585,590]</sup> Die konvexe Seite der  $\gamma$ -Untereinheit drückt gegen einen als Gelenkregion bezeichneten Bereich am membranseitigen Teil der  $\beta$ -Untereinheit, sodass diese keine bindende Konformation annehmen kann.<sup>[585]</sup> Die Bindungsstellen für Adenin und für das Magnesium-Ion sind so verformt, dass keine Nukleotidbindung möglich ist.<sup>[541]</sup> Dadurch wird eine Produktinhibition verhindert. Die in den anderen Konformationen am Übergangszustand sowie an der Bindung der Phosphatgruppen beteiligten Lysin-, Glutaminat- und Guanidinium-Reste sind stark verschoben und bilden zum Teil Salzbrücken aus.<sup>[541,590]</sup> Durch eine öffnende Bewegung der  $\alpha$ -Untereinheit ist die Bindungsstasche vollständig vom umgebenden Medium aus zugänglich.<sup>[541]</sup> Ein Arginin-Rest der  $\alpha$ -Untereinheit steht mit einer Wahrscheinlichkeit von etwa 50 % vom katalytischen Zentrum weggedreht beziehungsweise darauf ausgerichtet.<sup>[590]</sup> Es wird angenommen, dass die nach innen zeigende Position bevorzugt wird, wenn Phosphat gebunden ist.<sup>[590]</sup>

Die Freisetzung von Phosphat löst schließlich eine weitere Rotation um 40° aus.<sup>[601,604,607]</sup> Nachdem  $\gamma$  insgesamt 120° rotiert ist, befindet es sich wieder im ATP-Bindungszustand, in dem neues ATP an einem weiteren katalytisch aktiven Zentrum gebunden werden kann, wodurch eine weitere zweistufige Rotation um 120° eingeleitet wird. Die Spaltung von ATP erfolgt 200° nach dessen Bindung.<sup>[614]</sup> Die Freisetzung dieses ADP-Moleküls erfolgt bei 240° bis 320°.<sup>[605,607]</sup>



**Abb. B.1:** Schematischer Mechanismus der Hydrolyse ( $\rightarrow$ ) und Synthese ( $\leftarrow$ ) von ATP durch den Bindungswechselmechanismus bakterieller ATP-Synthase mit Blick von der Membran. ✱ stellt die Hydrolyse beziehungsweise Kondensation dar.  $\rightarrow$  gibt die Rotation der  $\gamma$ -Untereinheit wieder.

Eine weitere Kristallstruktur der  $F_1$ -Einheit aus Rinderherz-Mitochondrien enthält eine halboffene Konformation, welche einem Zustand zwischen Hydrolyse und Produktfreisetzung zugeordnet wird.<sup>[541]</sup> Die katalytischen Reste sind so verschoben, dass eine Phosphatbindungsstelle ausgebildet wird, in der das darin gebundene Ion um 3.5 Å im Vergleich zur geschlossenen Konformation verschoben ist.<sup>[541]</sup> Im Gegensatz zur offenen Konformation wird die Bindung von ADP nicht beeinflusst. Die feste und lose Konformation unterscheiden sich nur geringfügig von denen der Kristallstruktur, die dem katalytischen Haltezustand zugeordnet wird.<sup>[541]</sup>

Neues ATP wird erst nach der vollendeten Rotation ( $360^\circ$ ) an die gleiche Bindungstasche gebunden und der Kreislauf kann erneut beginnen. Die genaue Anzahl an durchschnittlich mit Nukleotiden besetzten Bindungsstellen wird noch diskutiert und hängt möglicherweise von den Konzentrationen sowie der Affinität der Bindungsstellen ab,<sup>[31,603,605,610,611]</sup> sodass unter physiologischen Bedingungen bei der Hydrolyse alle drei Zentren besetzt sind.<sup>[541,610,611]</sup>

Für die Synthese von ATP wird angenommen, dass die gleichen Schritte in umgekehrter Reihenfolge ablaufen.<sup>[580,605,611,615]</sup> Die Energie des Protonengradienten wird dabei nicht für die Synthese von ATP verwendet, sondern für die Konformationsänderungen, die dafür sorgen, dass das Produkt freigesetzt werden kann, ohne dass es zu einer Produktinhibition kommt.<sup>[11,18,121,611,612,616]</sup> Die Bildung der neuen Phosphatbindung kann in der Bindungstasche, die in der katalytisch aktiven Konformation vorliegt, spontan und reversibel ablaufen, bis die  $\gamma$ -Untereinheit in die eine oder andere Richtung rotiert.<sup>[11,18,120,121,600,605,610,612]</sup> In Syntheserichtung ist die Reihenfolge der Substratbindung von entscheidender Bedeutung, damit das im Überschuss vorliegende ATP<sup>[12,15]</sup> nicht mit ADP um die Nukleotidbindungsstelle konkurriert. Dies wird dadurch erreicht, dass die Bindung von ATP durch gebundenes Phosphat verhindert wird, dessen Bindung möglicherweise ebenfalls Energie benötigt.<sup>[17,541,605,607,610,611]</sup>



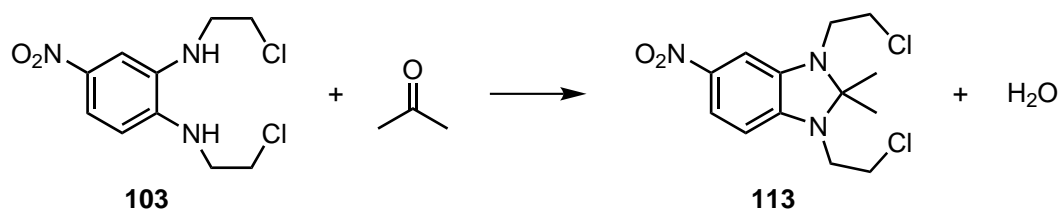
# DFT-Rechnungen

Die Berechnung der Strukturen (PBE/SVP) und Energien (B3LYP/def2TZVP) wurde von RÖHRICHT<sup>[349]</sup> mit *Turbomole*<sup>[617]</sup> durchgeführt.

**Tab. C.1:** Absolute Energien der Edukte und Produkte der Aminabildung und der Cyclisierungsreaktionen.

	B3LYP/def2TZVP//PBE/SVP
	$E_{\text{abs}} (E_{\text{h}})$
Aceton	−193.118 926 306 10
Wasser	−76.425 460 971 34
HCl	−460.765 846 270 90
<b>44</b>	−190.474 118 596 80
<b>103</b>	−1623.694 722 044 00
<b>113</b>	−1740.376 658 903 00
<b>37</b>	−892.624 401 154 70
<b>114</b>	−1009.280 148 230 00

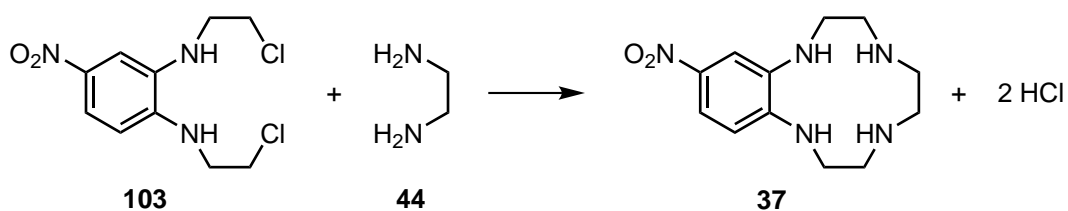
## C.1 Bestimmung der Energiedifferenzen



**Abb. C.1:** Umsetzung des Bis-Chlorethylamins **103** zum Aminal **113**.

$$E_{\text{vergl}}(\mathbf{113}) = E_{\text{abs}}(\mathbf{113}) + E_{\text{abs}}(\text{Wasser}) - E_{\text{abs}}(\text{Aceton}) = -1623.683\,194\,E_{\text{h}}$$

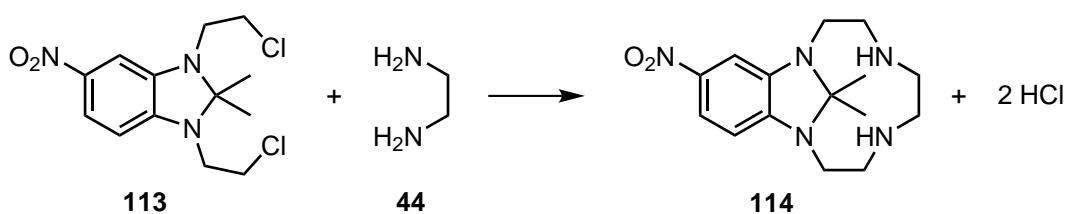
$$\Delta E = 627.5095\,\text{kcal mol}^{-1} \cdot (E_{\text{vergl}}(\mathbf{113}) - E_{\text{abs}}(\mathbf{103})) = 7.23\,\text{kcal mol}^{-1}$$



**Abb. C.2:** Umsetzung des Bis-Chlorethylamins **103** zum Nitrobenzocyclen **37**.

$$E_{\text{vergl}}(\mathbf{37}) = E_{\text{abs}}(\mathbf{37}) + 2 \cdot E_{\text{abs}}(\text{HCl}) - E_{\text{abs}}(\mathbf{44}) = -1623.681\,975\,E_{\text{h}}$$

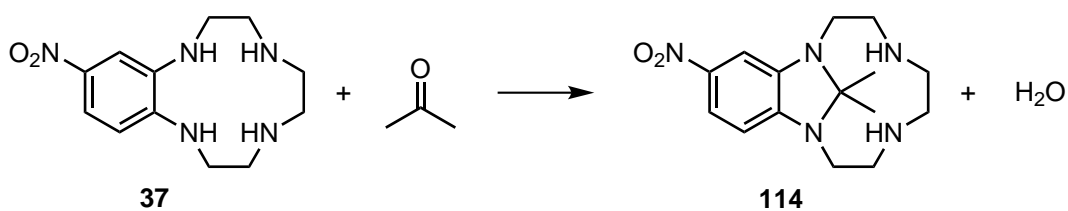
$$\Delta E = 627.5095\,\text{kcal mol}^{-1} \cdot (E_{\text{vergl}}(\mathbf{37}) - E_{\text{abs}}(\mathbf{103})) = 8.00\,\text{kcal mol}^{-1}$$



**Abb. C.3:** Umsetzung des Amins **113** zum makrocyclischen Amina **114**.

$$E_{\text{vergl}}(\mathbf{114}) = E_{\text{abs}}(\mathbf{114}) + 2 \cdot E_{\text{abs}}(\text{HCl}) - E_{\text{abs}}(\mathbf{44}) = -1740.337\,722\,E_{\text{h}}$$

$$\Delta E = 627.5095\,\text{kcal mol}^{-1} \cdot (E_{\text{vergl}}(\mathbf{114}) - E_{\text{abs}}(\mathbf{113})) = 24.43\,\text{kcal mol}^{-1}$$

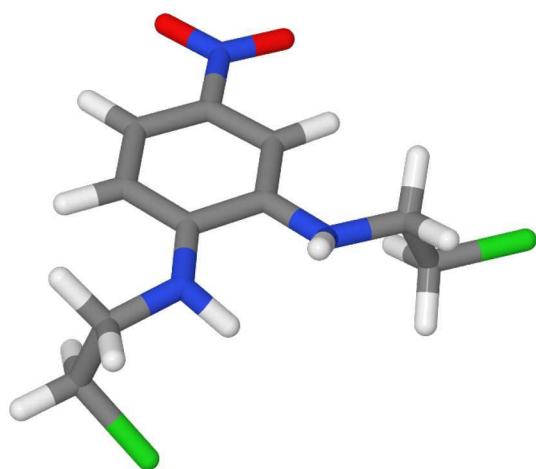
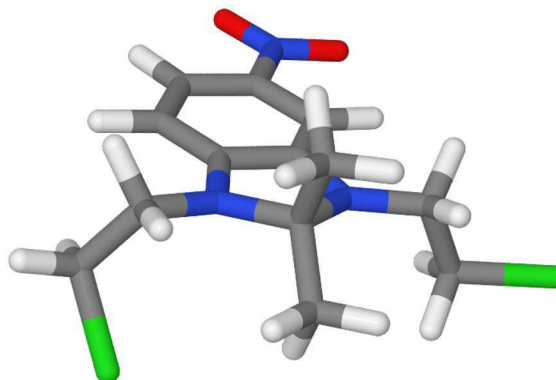
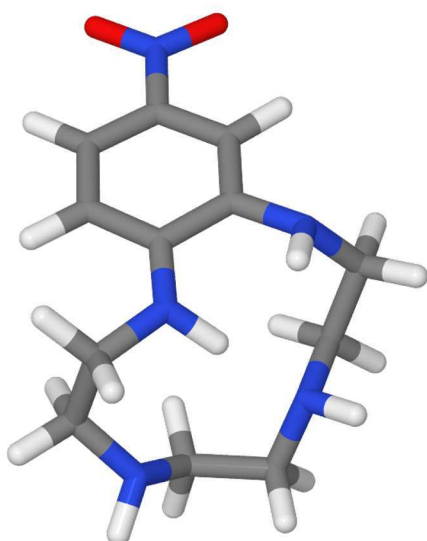
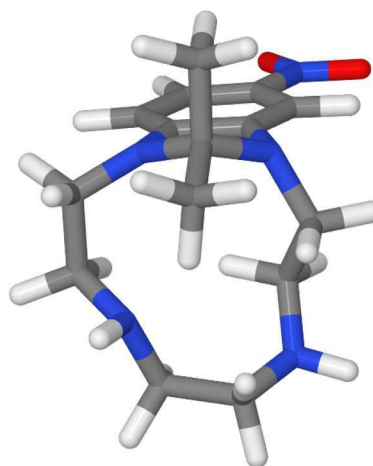


**Abb. C.4:** Umsetzung des Nitrobenzocyclens **37** zum makrocyclischen Amina **114**.

$$E_{\text{vergl}} = E_{\text{abs}}(\mathbf{114}) - E_{\text{abs}}(\text{Aceton}) + E_{\text{abs}}(\text{Wasser}) = -892.586\,683\,E_{\text{h}}$$

$$\Delta E = 627.5095\,\text{kcal mol}^{-1} \cdot (E_{\text{vergl}}(\mathbf{114}) - E_{\text{abs}}(\mathbf{37})) = 23.67\,\text{kcal mol}^{-1}$$

## C.2 Berechnete Strukturen

**103****113****37****114**

**Abb. C.5:** Berechnete Strukturen der Amine **37** und **103** sowie der Aminale **113** und **114**.

**Tab. C.2:**  $N,N'$ -(4-Nitro-1,2-phenylen)bis(2-chlorethylamin) (**103**), xyz-Koordinaten.

30			
C	−3.68732	1.14333	−0.67116
C	−3.39448	2.17481	0.22972
C	−2.04970	2.31304	0.72980
C	−1.07680	1.36018	0.35526
C	−1.38484	0.31714	−0.52756
C	−2.68151	0.23391	−1.04491
N	−4.33307	3.11669	0.67592
C	−0.49465	3.73704	2.07381
N	−1.81474	3.37702	1.59479
N	−3.01430	−0.83909	−1.99573
O	−2.12820	−1.64971	−2.27947
O	−4.16225	−0.86400	−2.45148
H	−0.04889	1.44213	0.73842
H	−0.63158	−0.41956	−0.83843
C	−5.71099	3.11404	0.20929
C	−5.84234	3.82283	−1.14355
H	−4.69104	0.99983	−1.09270
H	0.03866	2.81946	2.40646
H	−0.61763	4.37605	2.97574
H	−6.32713	3.65833	0.95462
H	−6.13754	2.08457	0.13044
C	0.37747	4.47948	1.05640
H	−5.24416	3.31869	−1.93009
H	−5.50987	4.87775	−1.06574
H	0.52497	3.88760	0.13033
H	1.36684	4.73363	1.49001
Cl	−0.40511	6.03164	0.56423
Cl	−7.55687	3.81705	−1.68601
H	−2.39431	4.19805	1.36815
H	−4.22928	3.33085	1.67443

**Tab. C.3:** 1,3-Bis(2-chlorethyl)-2,2-dimethyl-5-nitro-2,3-dihydro-1*H*-benzo[*d*]imidazol (**113**), xyz-Koordinaten.

37			
C	−3.6217942	0.9333820	−0.8212466
C	−3.3191015	1.9029413	0.1300386
C	−1.9786582	2.1035905	0.5785781
C	−0.9312549	1.3106172	0.0873047
C	−1.2281933	0.3219013	−0.8733788
C	−2.5457159	0.1511821	−1.3113577
N	−4.1305022	2.8029579	0.8023808
C	−0.8229922	3.4902940	2.2847273
N	−1.9827385	3.1313482	1.5014922
N	−2.8351091	−0.8802724	−2.3171178
O	−1.8957567	−1.5662180	−2.7328236
O	−4.0084229	−1.0011303	−2.6883256
H	0.1041223	1.4427888	0.4353623
H	−0.4443226	−0.3241439	−1.2919034
C	−5.5673352	2.8484839	0.6677447
C	−6.0119386	3.6896788	−0.5383372
H	−4.6344853	0.7459834	−1.2018470
H	−0.3246014	2.5655709	2.6732064
H	−1.1477085	4.0728014	3.1720421
H	−6.0176114	3.2724672	1.5905335
H	−5.9752438	1.8162419	0.5619742
C	−3.3787686	3.4977301	1.8746480
C	−3.6074040	5.0155071	1.8285082
C	−3.7416141	2.9213529	3.2655368
H	−3.3284838	5.4165539	0.8331314
H	−2.9943342	5.5355640	2.5950237
H	−4.6739748	5.2506133	2.0387062
H	−4.8090684	3.1143301	3.5072919
H	−3.1343379	3.3941038	4.0678243
H	−3.5673924	1.8239608	3.2836399
C	0.2466832	4.2879543	1.5294059
H	−5.6113833	3.2753065	−1.4860181
H	−5.6750522	4.7414634	−0.4379507
H	0.5305264	3.7878429	0.5813656
H	1.1511911	4.3884522	2.1643073
Cl	−0.2805205	5.9536726	1.0959682
Cl	−7.8077025	3.6995260	−0.6644357

**Tab. C.4:** 12-Nitrobenzocyclen (**37**), xyz-Koordinaten.

38			
C	−3.8319919	0.4818099	−0.4173810
C	−3.7221311	1.6280108	0.3759571
C	−2.4194190	2.1964720	0.6320610
C	−1.2765344	1.5102102	0.1408691
C	−1.4002811	0.3567462	−0.6373586
C	−2.6799351	−0.1350413	−0.9348593
N	−4.8667845	2.2171192	0.9590368
C	−1.1304142	4.0608294	1.6904912
N	−2.3621325	3.3664520	1.3662074
N	−2.8208885	−1.3274126	−1.7756708
O	−1.7878077	−1.8775750	−2.1744374
O	−3.9653731	−1.7140053	−2.0398273
H	−0.2708992	1.9129846	0.3320095
H	−0.5206777	−0.1630726	−1.0424301
C	−5.8225700	2.9149461	0.1065411
H	−4.8144236	0.0328573	−0.6195383
H	−0.3323147	3.3210336	1.9161210
H	−1.3061009	4.6444308	2.6223156
H	−6.6782985	3.2311048	0.7477901
H	−6.2421082	2.2059647	−0.6407247
C	−0.6654111	5.0489394	0.5992222
N	−1.6483996	6.1014082	0.3655916
N	−4.6502270	5.1060974	0.2777337
H	−0.4320199	4.4840525	−0.3385746
H	0.2910555	5.5086647	0.9373635
H	−1.2369735	7.0334898	0.4541299
H	−3.1710404	4.0109902	1.2073923
H	−4.6073466	2.7874412	1.7716734
H	−5.3739052	5.4416991	0.9295267
C	−5.2505612	4.1340057	−0.6404090
H	−6.0574137	4.5881694	−1.2767852
H	−4.4584051	3.7849679	−1.3407999
C	−4.0289916	6.2551666	−0.3969690
H	−4.6010634	6.5422649	−1.3189143
H	−4.0669878	7.1259689	0.2929453
C	−2.5516187	6.0218171	−0.7747963
H	−2.2855711	6.7657580	−1.5681492
H	−2.4493338	5.0216339	−1.2537531

**Tab. C.5:** 15,15-Dimethyl-12-nitro-2,3,4,5,6,7,8,9-octahydro-1,10-methanobenzo[*b*][1,4,7,10]tetraaza-cyclododecin (**114**), xyz-Koordinaten.

45			
C	−3.8210991	0.6568973	−0.3859928
C	−3.5088789	1.6592732	0.5239191
C	−2.1463758	1.9872235	0.8215765
C	−1.0912242	1.3192627	0.1698422
C	−1.4052848	0.3001963	−0.7429560
C	−2.7473086	−0.0221448	−1.0062848
N	−4.3698091	2.5744594	1.1864727
C	−1.0631794	3.9889584	1.8345990
N	−2.1272392	3.0074651	1.7468565
N	−3.0491075	−1.0922459	−1.9649614
O	−2.1003858	−1.6693256	−2.5074691
O	−4.2391385	−1.3533066	−2.1762714
H	−0.0397512	1.5818834	0.3649818
H	−0.6196340	−0.2651935	−1.2637454
C	−5.0961200	3.4996422	0.2832216
C	−4.3114500	3.9314916	−0.9996176
H	−4.8537173	0.3962801	−0.6558870
H	−0.0867681	3.4601314	1.9379028
H	−1.1926998	4.5706522	2.7726481
H	−5.3804868	4.3956824	0.8703185
H	−6.0544013	3.0132303	−0.0119173
C	−3.5310972	3.0976868	2.3016470
C	−3.9207643	4.4794903	2.8110784
C	−3.6297569	2.0849593	3.4666052
H	−3.7543794	5.2570393	2.0406795
H	−3.3159979	4.7298044	3.7094871
H	−4.9843731	4.4701824	3.1297896
H	−4.6638815	2.0716788	3.8731346
H	−2.9218009	2.3587831	4.2794526
H	−3.3830593	1.0602862	3.1163270
C	−0.9680137	4.9556888	0.6243663
N	−2.1232050	5.8296374	0.5336539

**Tab. C.5:** (fortgesetzt)

---

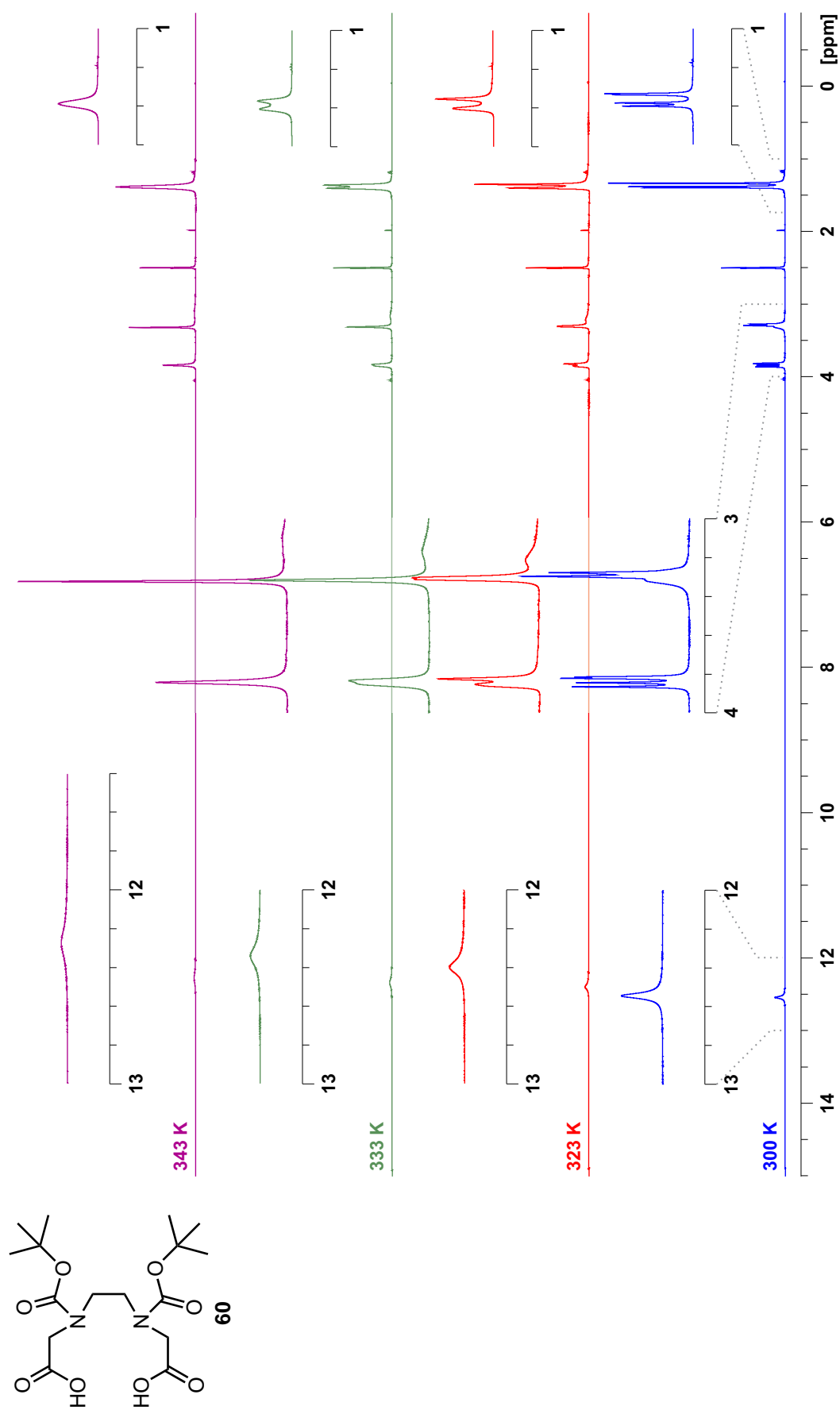
N	−4.5838381	5.2391538	−1.5742549
C	−2.5291996	6.4131621	−0.7463946
H	−4.4833573	3.1757906	−1.7974758
H	−3.2276761	3.8832713	−0.7754323
H	−0.9190769	4.3439309	−0.3043787
H	0.0165255	5.4952586	0.6944093
H	−2.0975471	6.5467841	1.2686831
H	−2.0949318	5.8152828	−1.5779680
H	−2.1341755	7.4526658	−0.8751879
H	−5.5729452	5.3522832	−1.8274479
C	−4.0654979	6.4357616	−0.9225840
H	−4.5103302	6.6605338	0.0890232
H	−4.3374110	7.2937217	−1.5778485

---

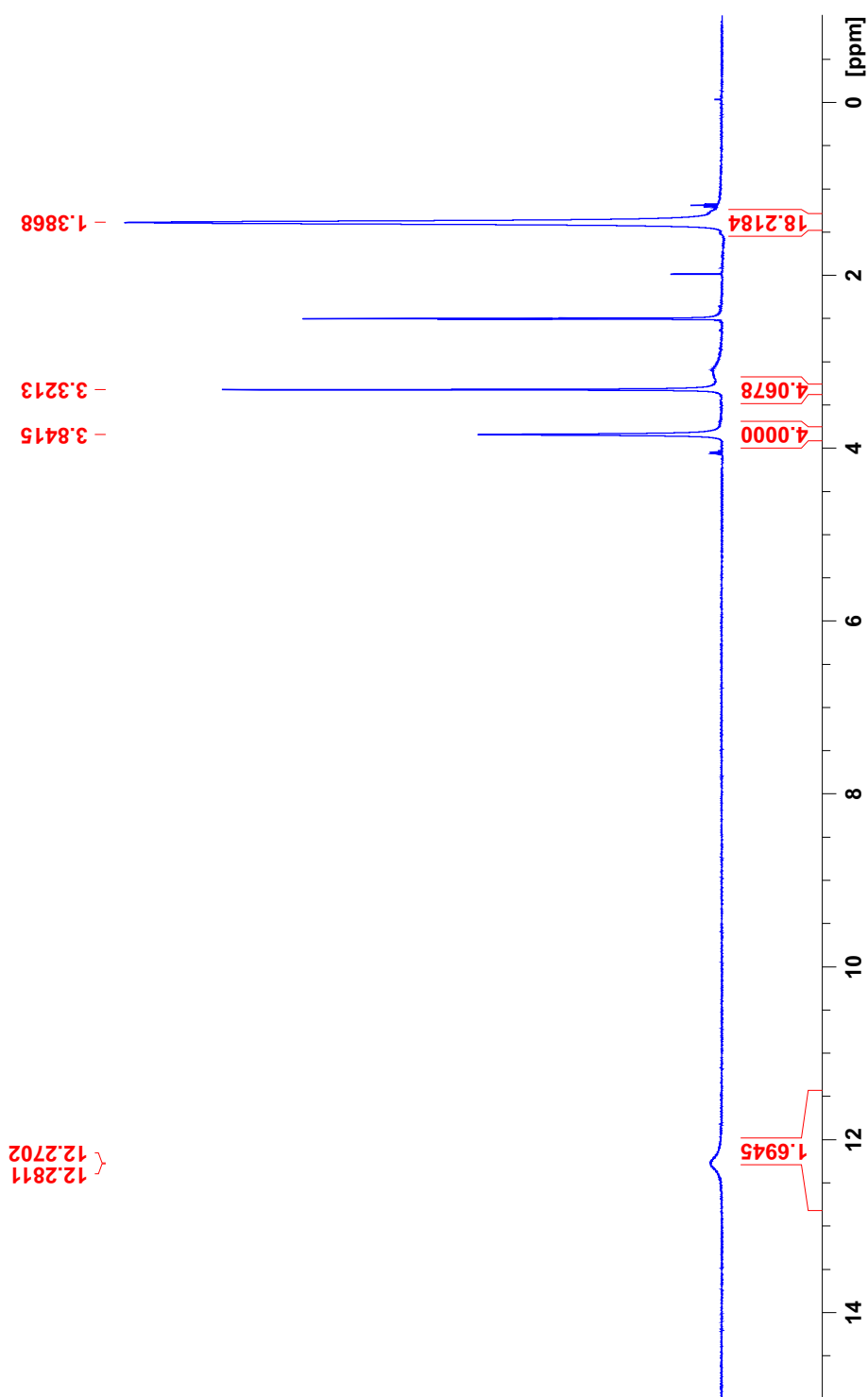
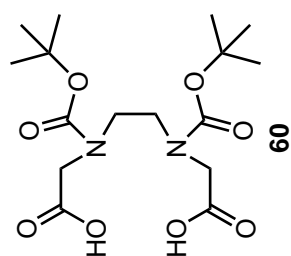


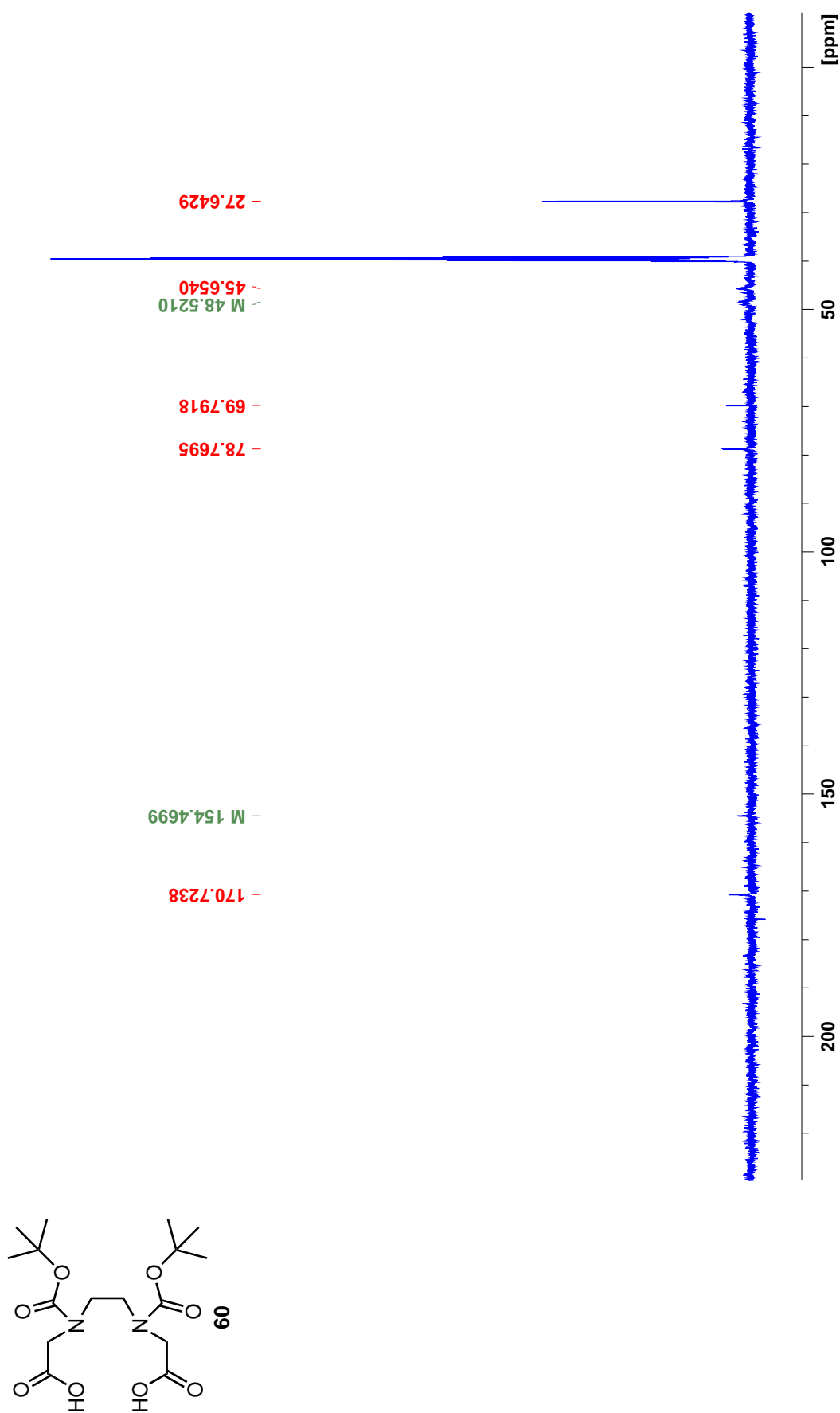
# NMR-Spektren

Anhang. **D**

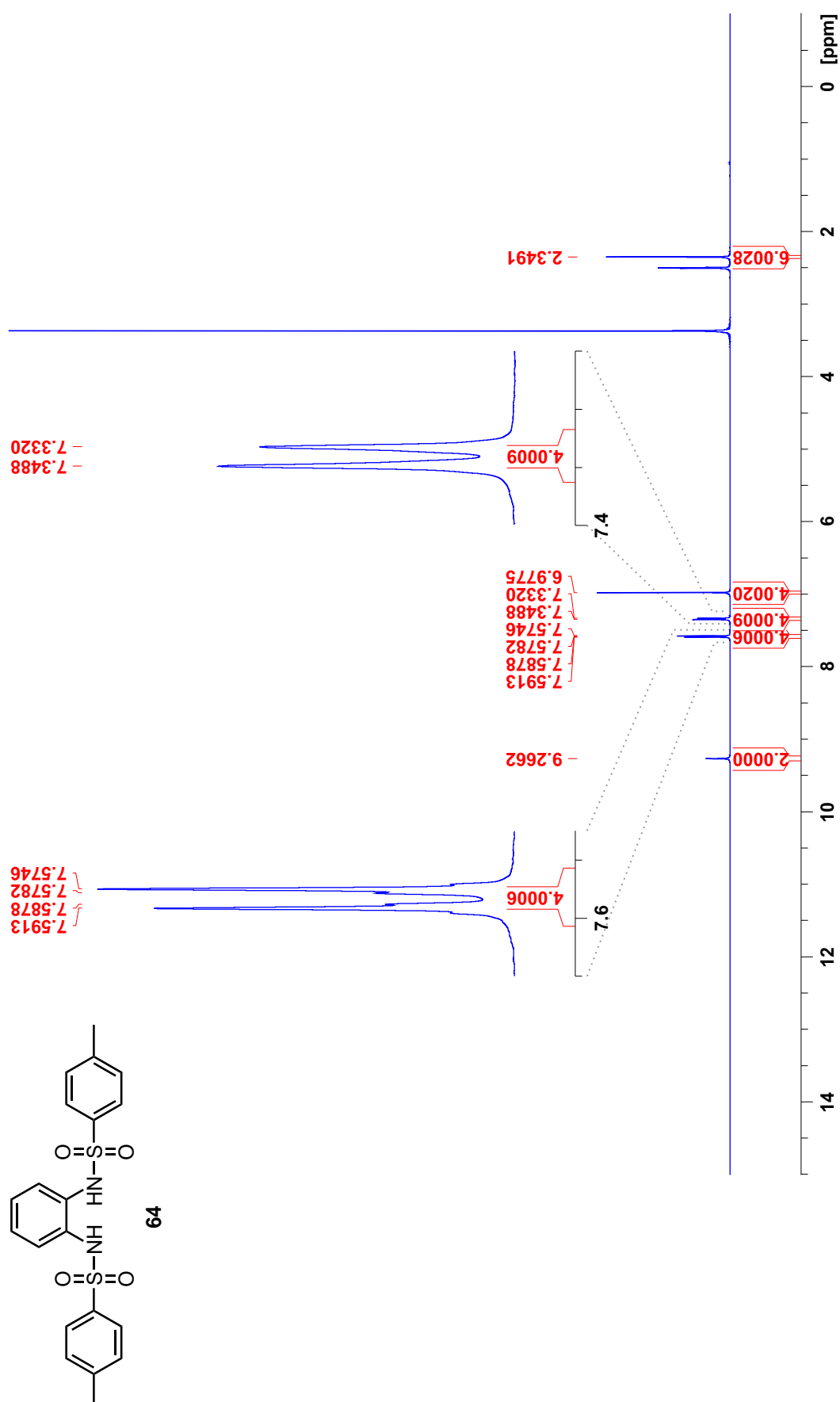


**Abb. D.1:** <sup>1</sup>H-NMR-Spektren von *N,N'*-Di(*tert*-butyloxycarbonyl)ethyldiamin-*N,N'*-diessigsäure (**60**) im Bereich von 300–343 K in DMSO-d<sub>6</sub>.

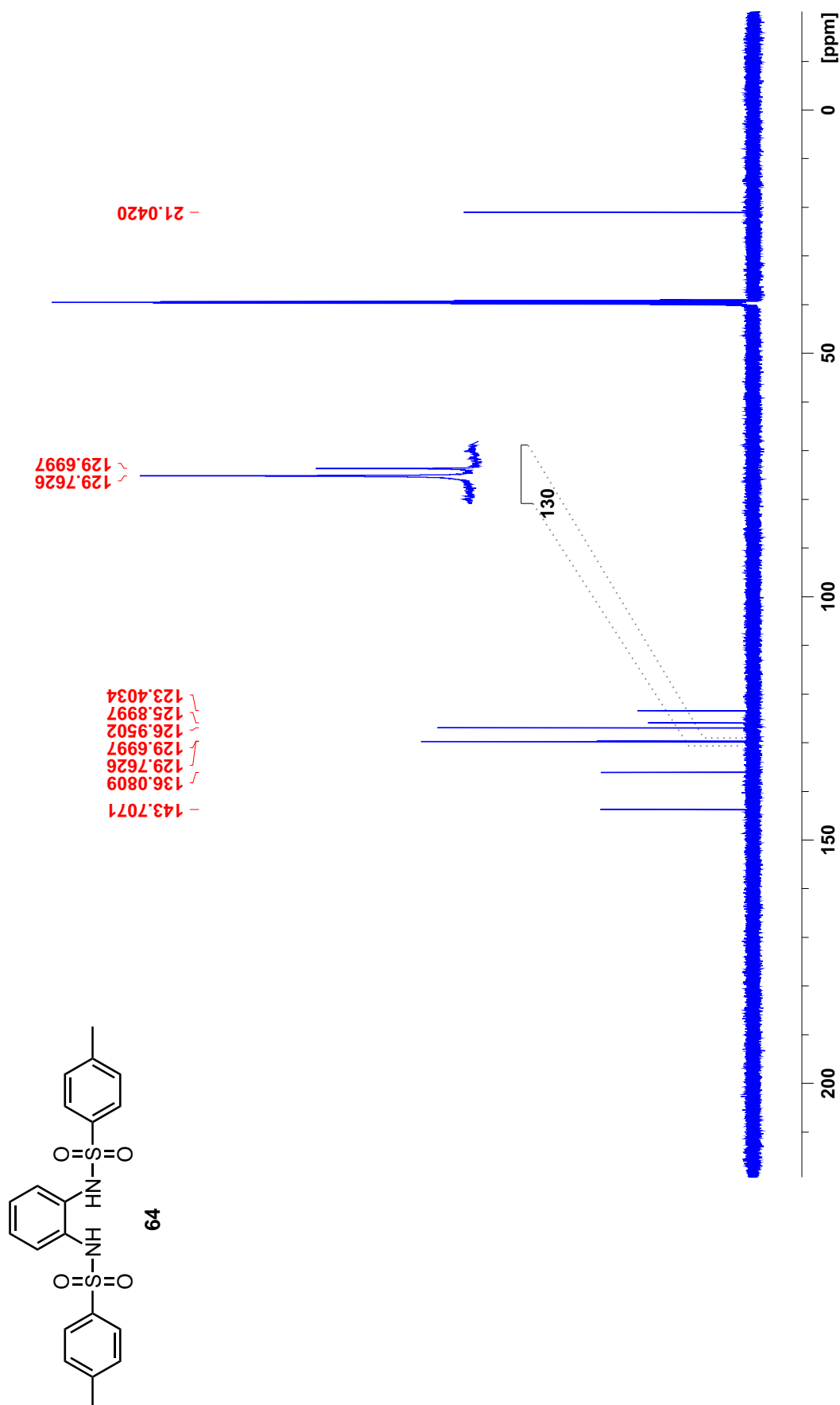




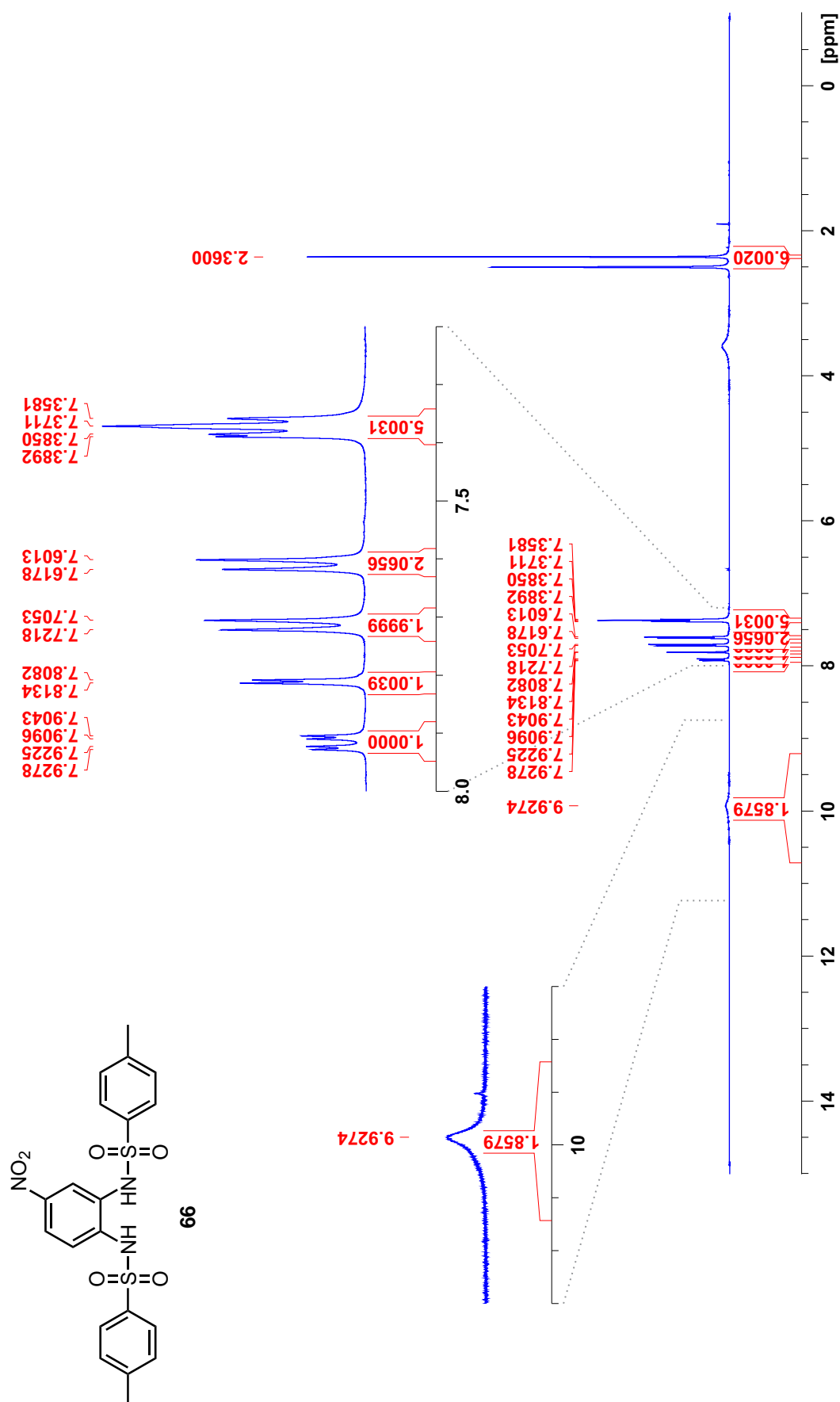
**Abb. D.3:**  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von  $N,N'$ -Di(*tert*-butyloxycarbonyl)ethylendiamin- $N,N'$ -diessigsäure (**60**) bei 343.0 K in  $\text{DMSO-d}_6$ .



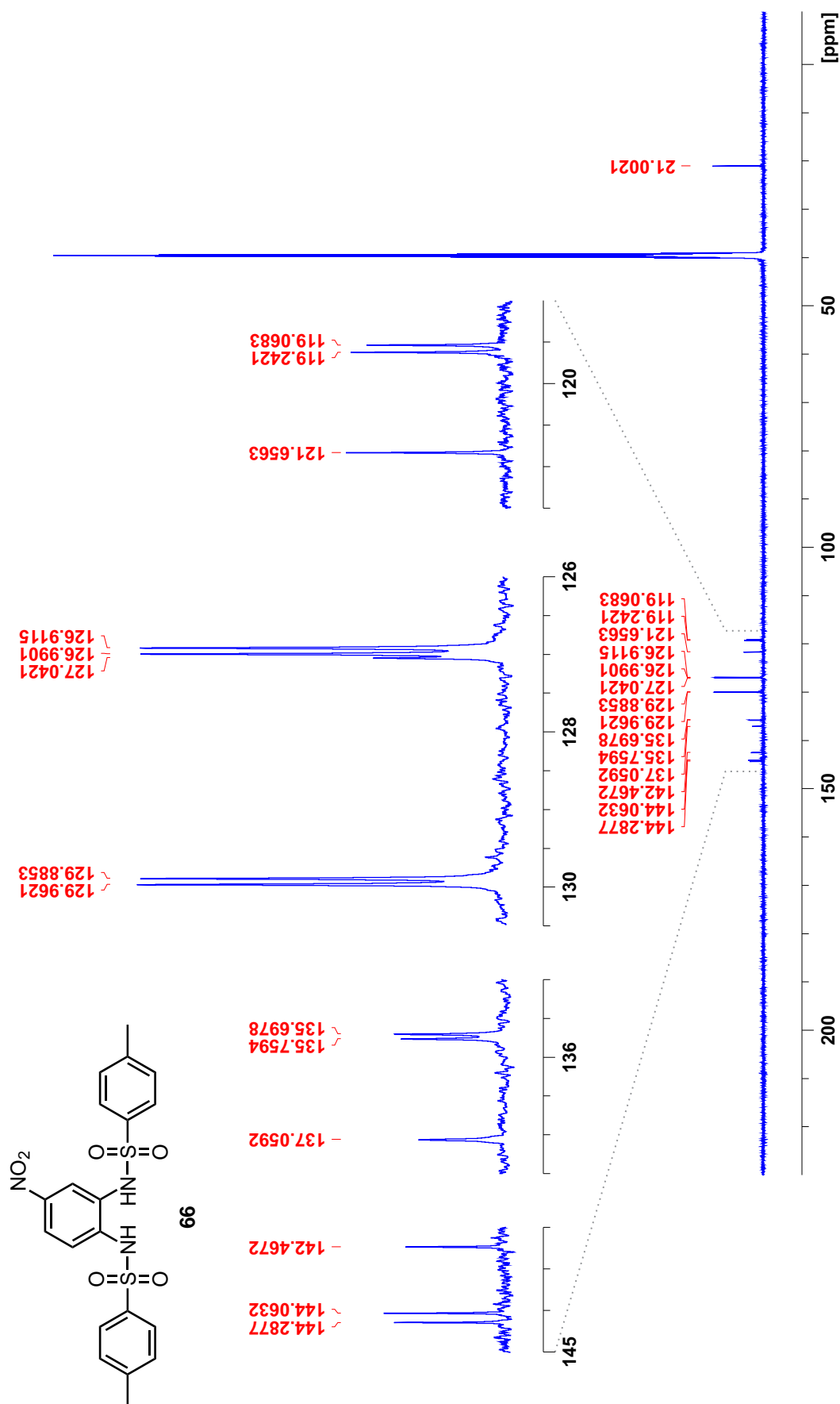
**Abb. D.4:** <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von *N,N'*-(1,2-Phenylene)bis(toluol-4-sulfonamid) (**64**) bei 298.0 K in DMSO-d<sub>6</sub>.



**Abb. D.5:**  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von  $N,N'$ -(1,2-Phenylen)bis(toluol-4-sulfonamid) (**64**) bei 298.0 K in  $\text{DMSO-d}_6$ .

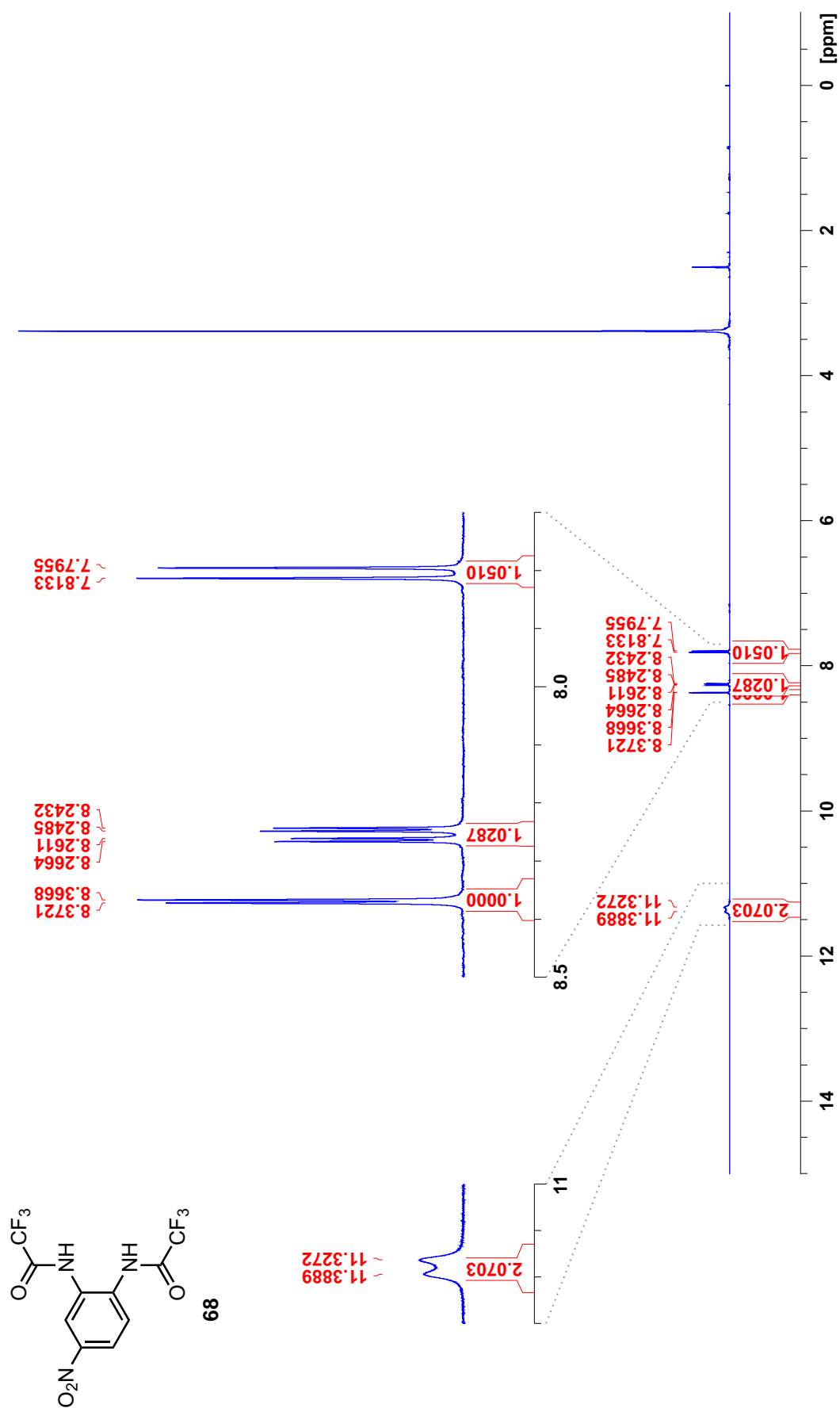


**Abb. D.6:** <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von *N,N'*-(4-Nitro-1,2-phenylen)bis(toluol-4-sulfonamid) (**66**) bei 299.9 K in DMSO-d<sub>6</sub>.

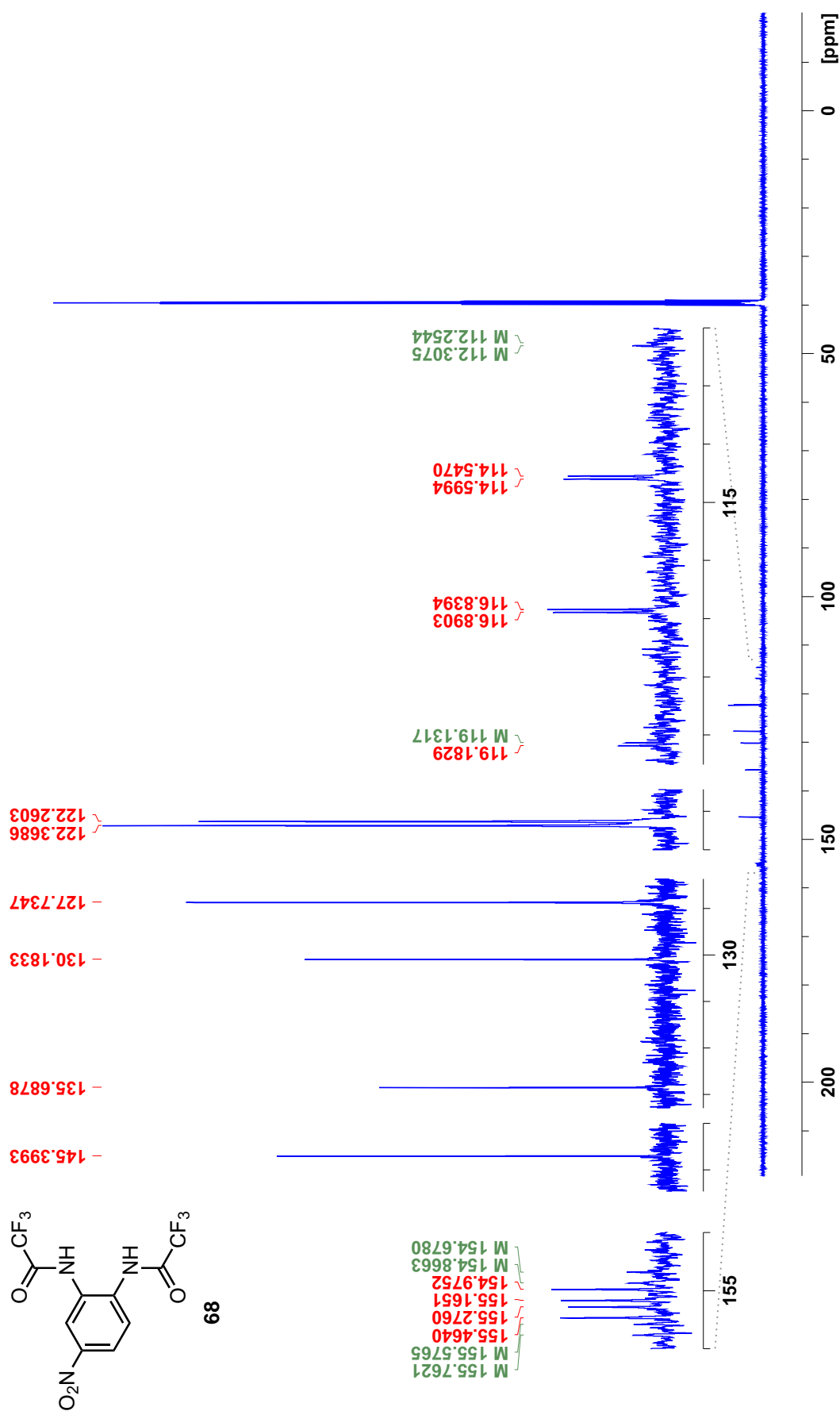


**Abb. D.7:**  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von  $N,N'$ -(4-Nitro-1,2-phenylen)bis(toluol-4-sulfonamid) (**66**) bei 299.8 K in  $\text{DMSO}-d_6$ .

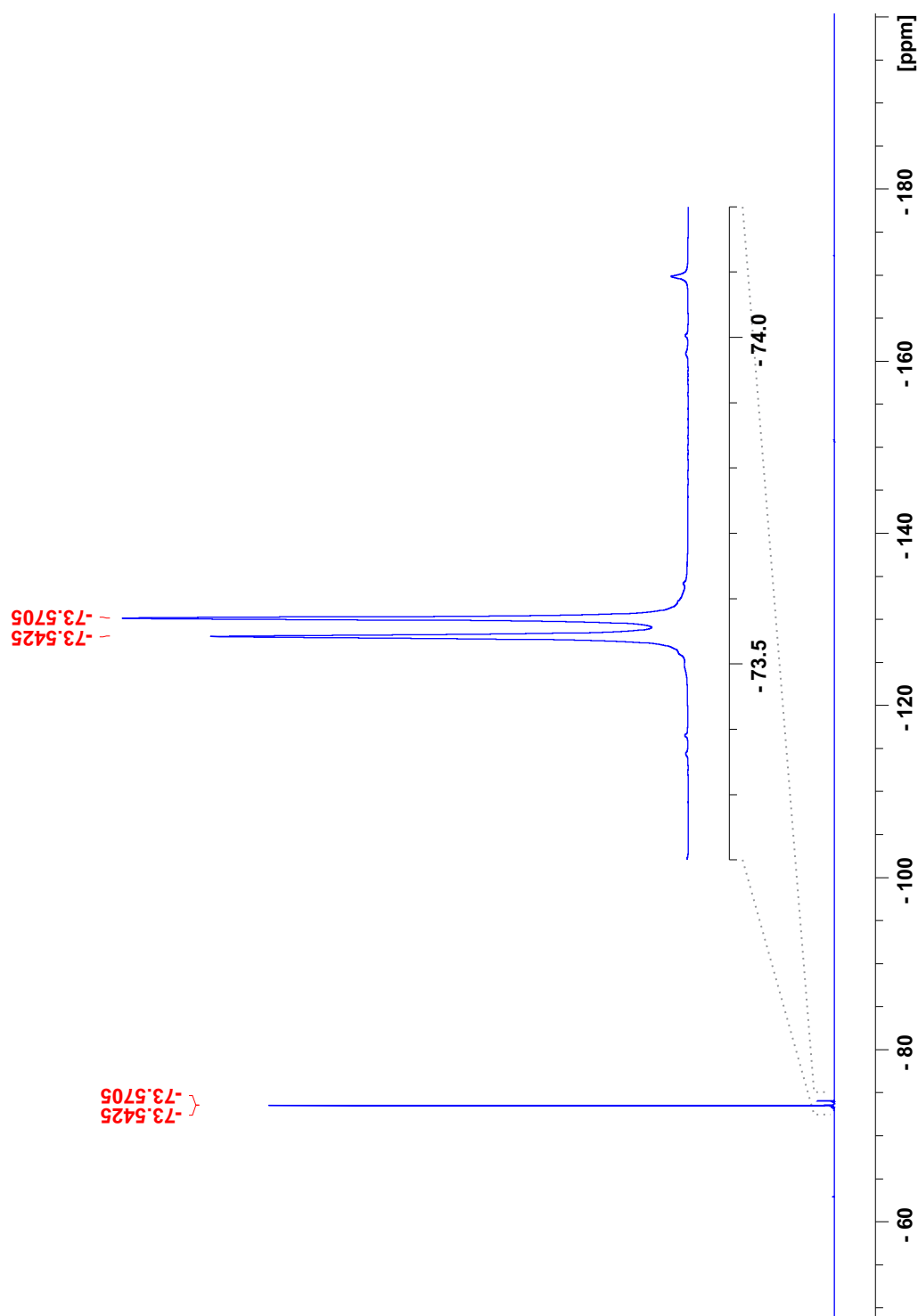
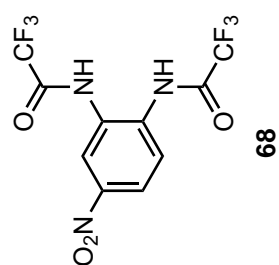




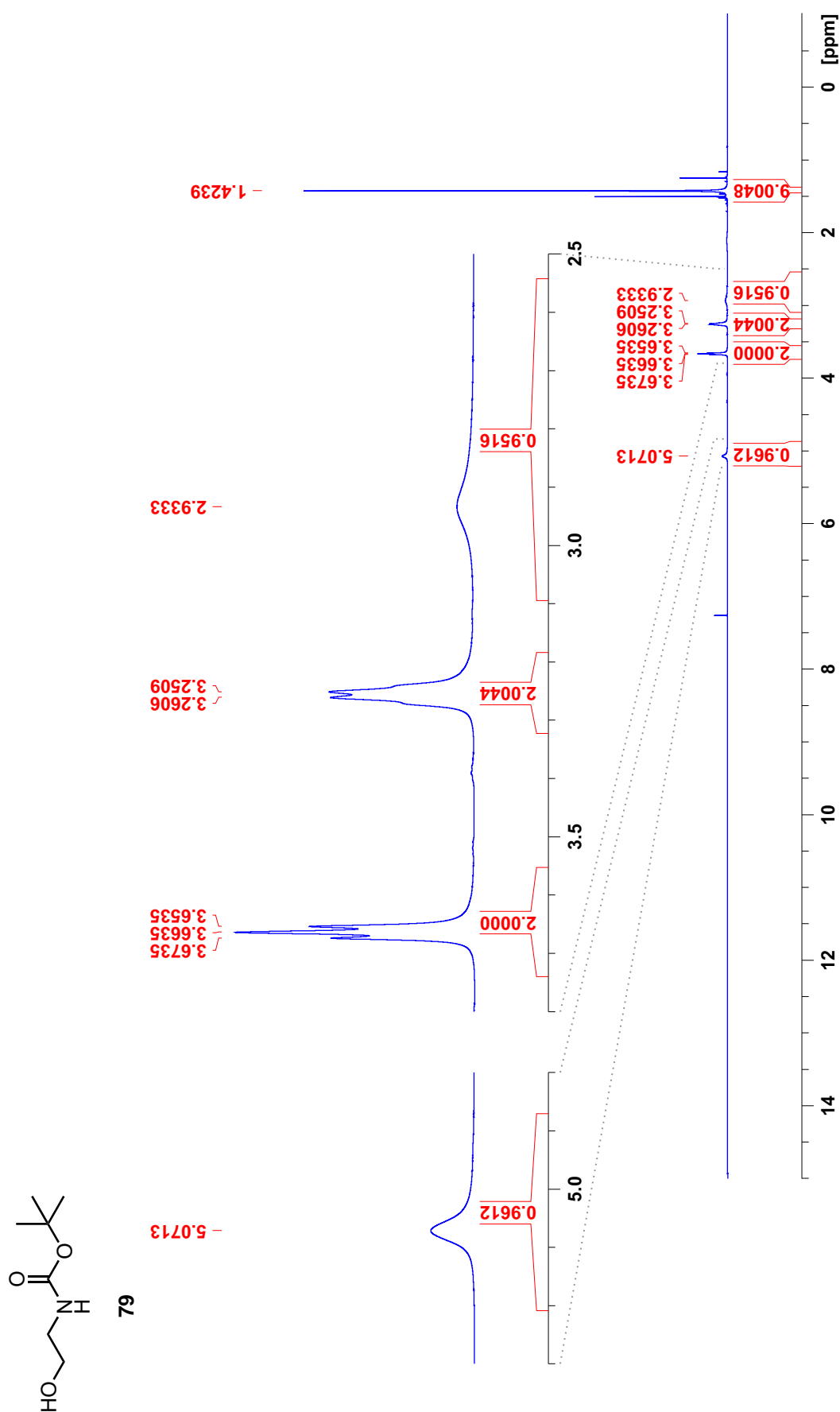
**Abb. D.8:** <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von *N,N'*-(4-Nitro-1,2-phenylen)bis(2,2,2-trifluoracetamid) (**68**) bei 298.0 K in DMSO-d<sub>6</sub>.

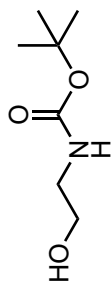


**Abb. D.9:** <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum von *N,N'*-(4-Nitro-1,2-phenylen)bis(2,2,2-trifluoracetamid) (**68**) bei 298.0 K in DMSO-d<sub>6</sub>.



**Abb. D.10:**  $^{19}\text{F}$ -NMR-Spektrum von  $N,N'$ -(4-Nitro-1,2-phenylene)bis(2,2,2-trifluoroacetamid) (68) bei 299.8 K in  $\text{DMSO-d}_6$ .





79

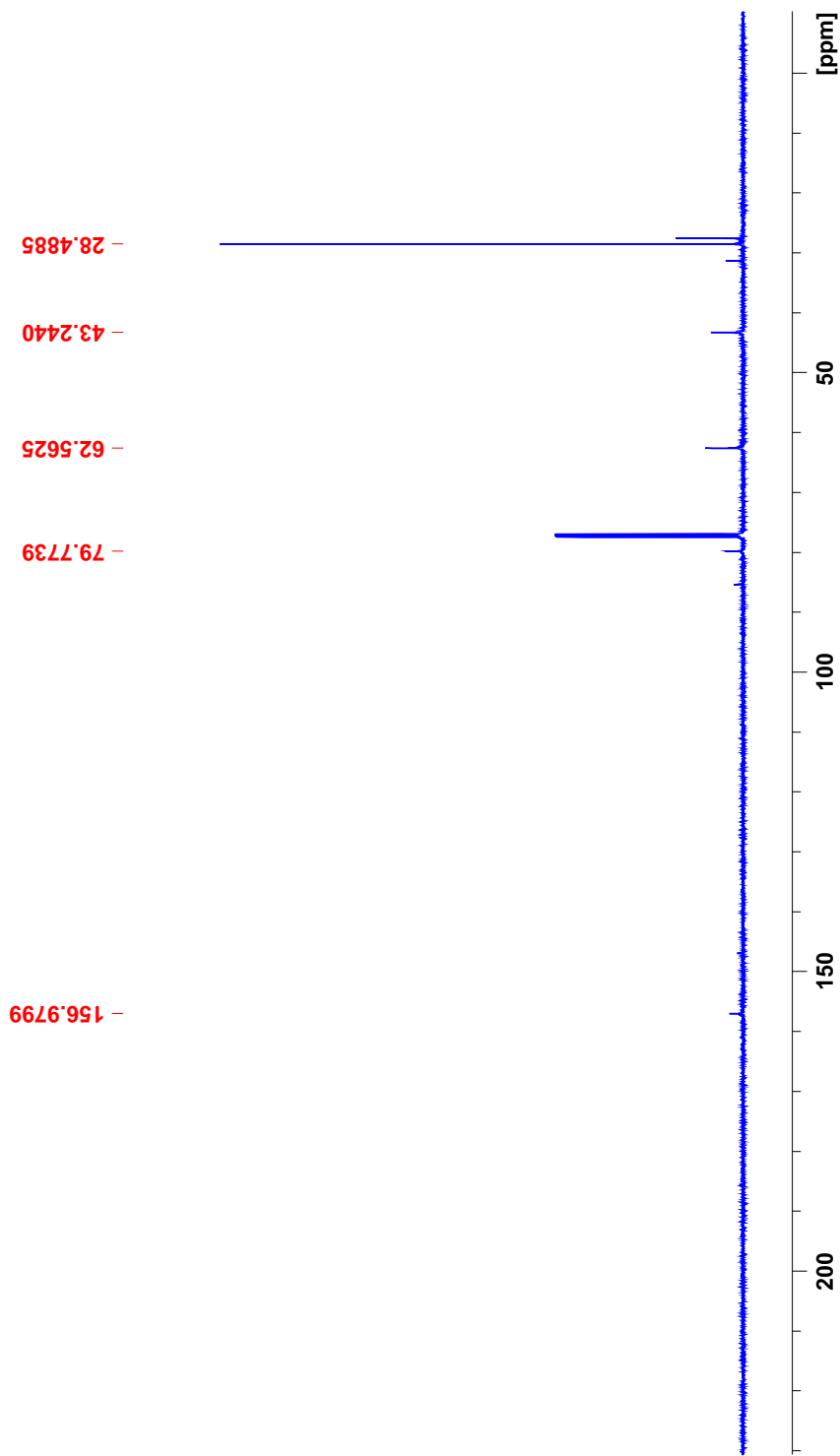
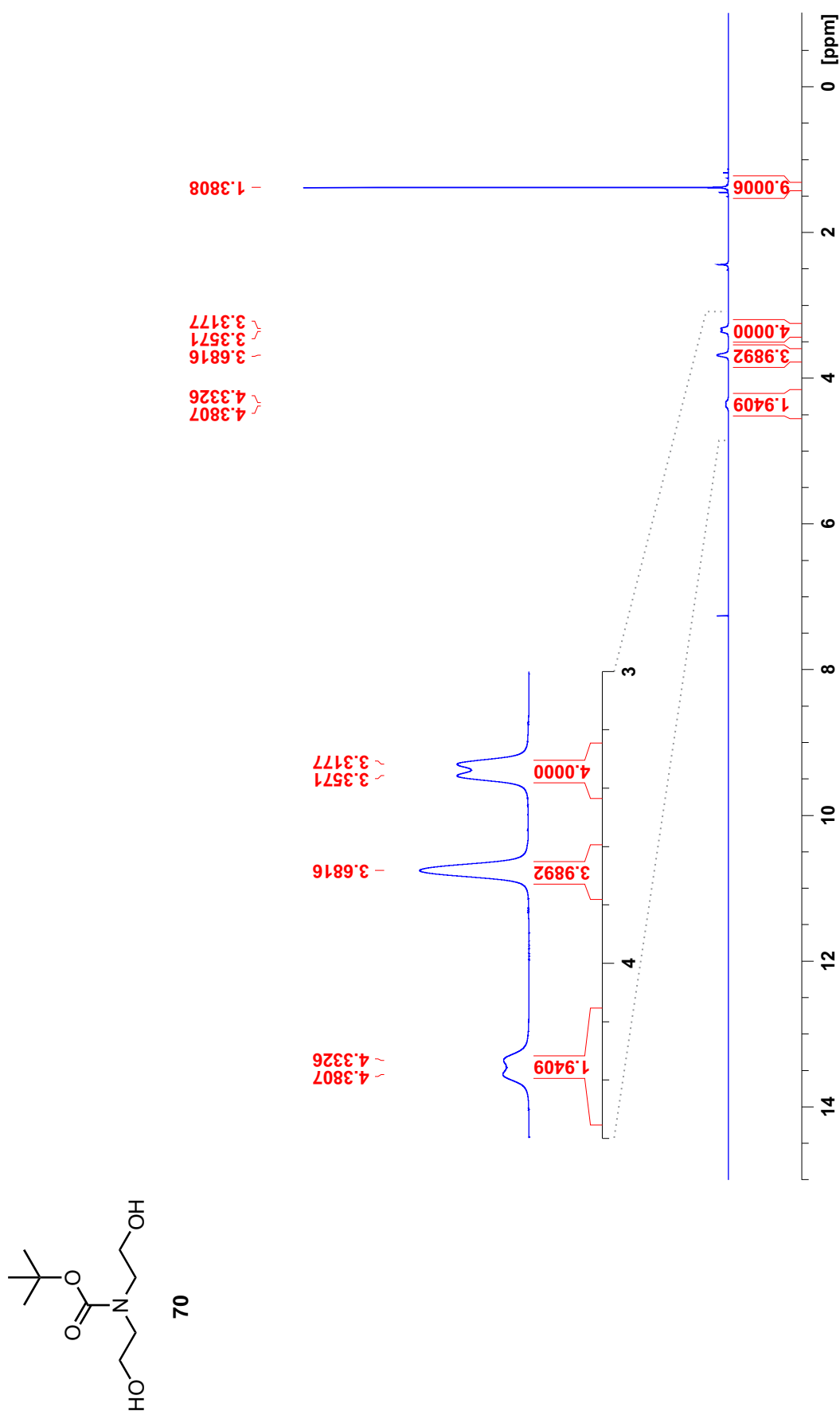
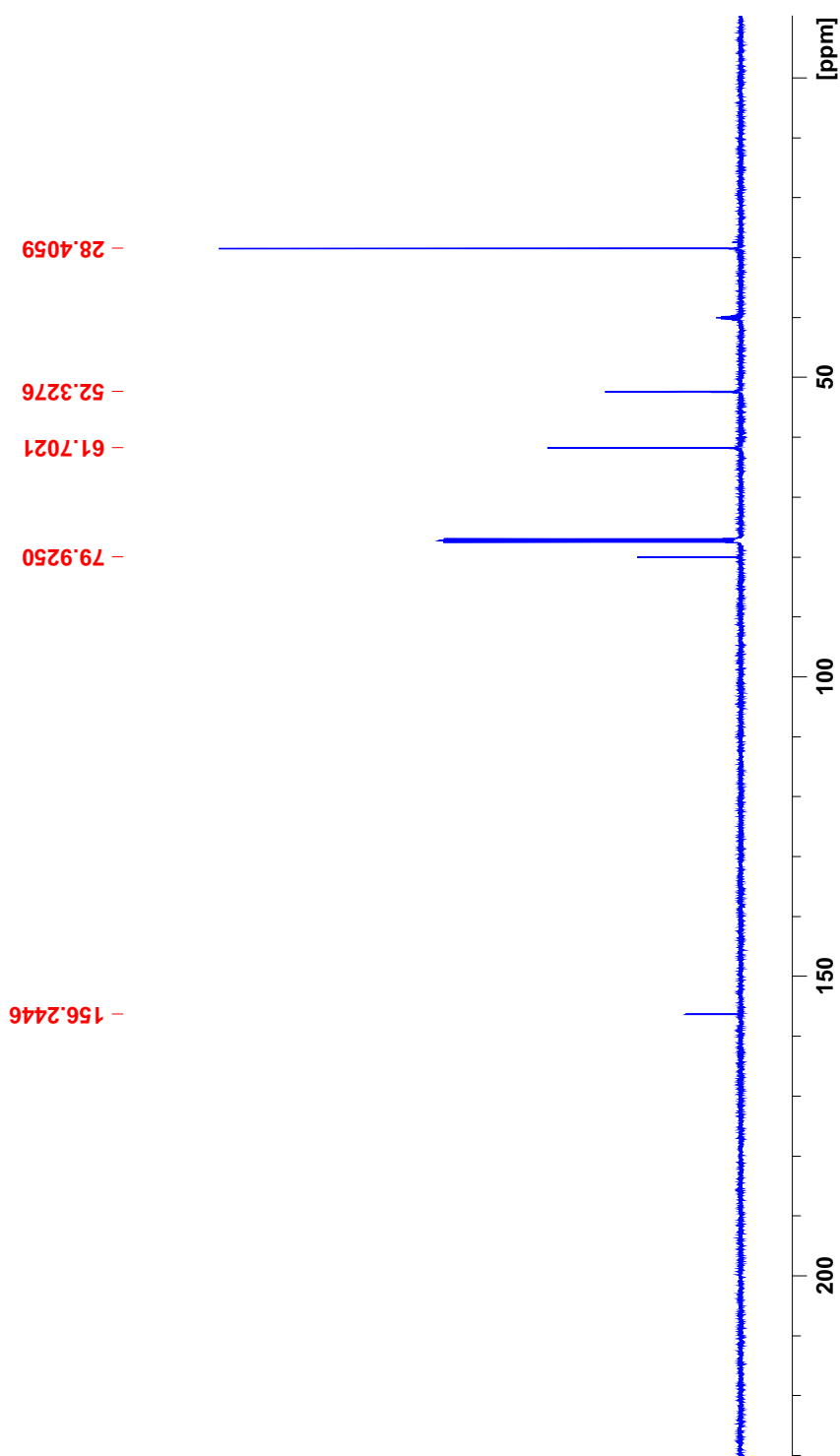
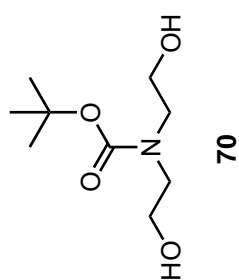
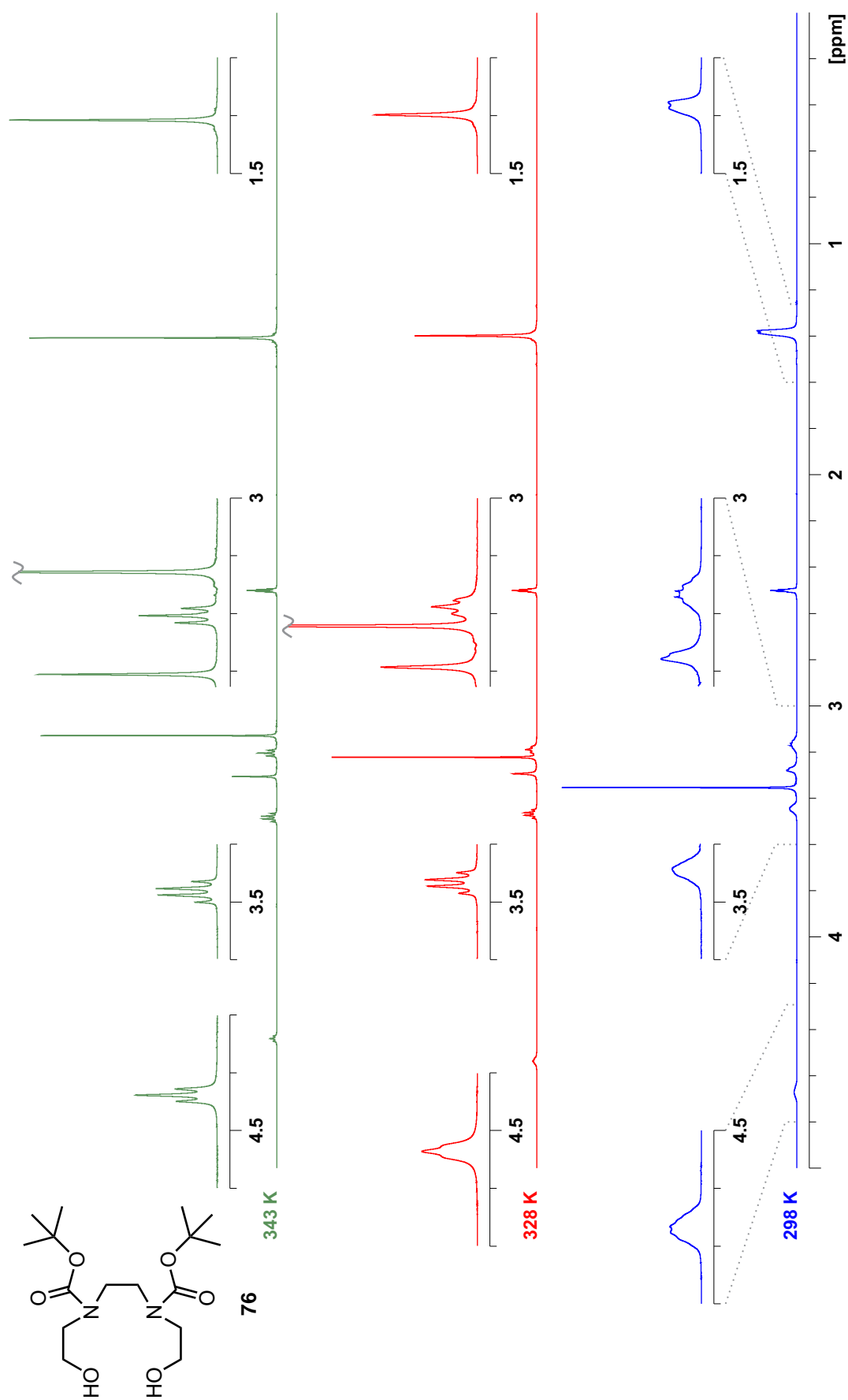


Abb. D.12:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von *N*-(*tert*-butoxycarbonyl)ethanolamin (79) bei 300.1 K in  $\text{CDCl}_3$ .



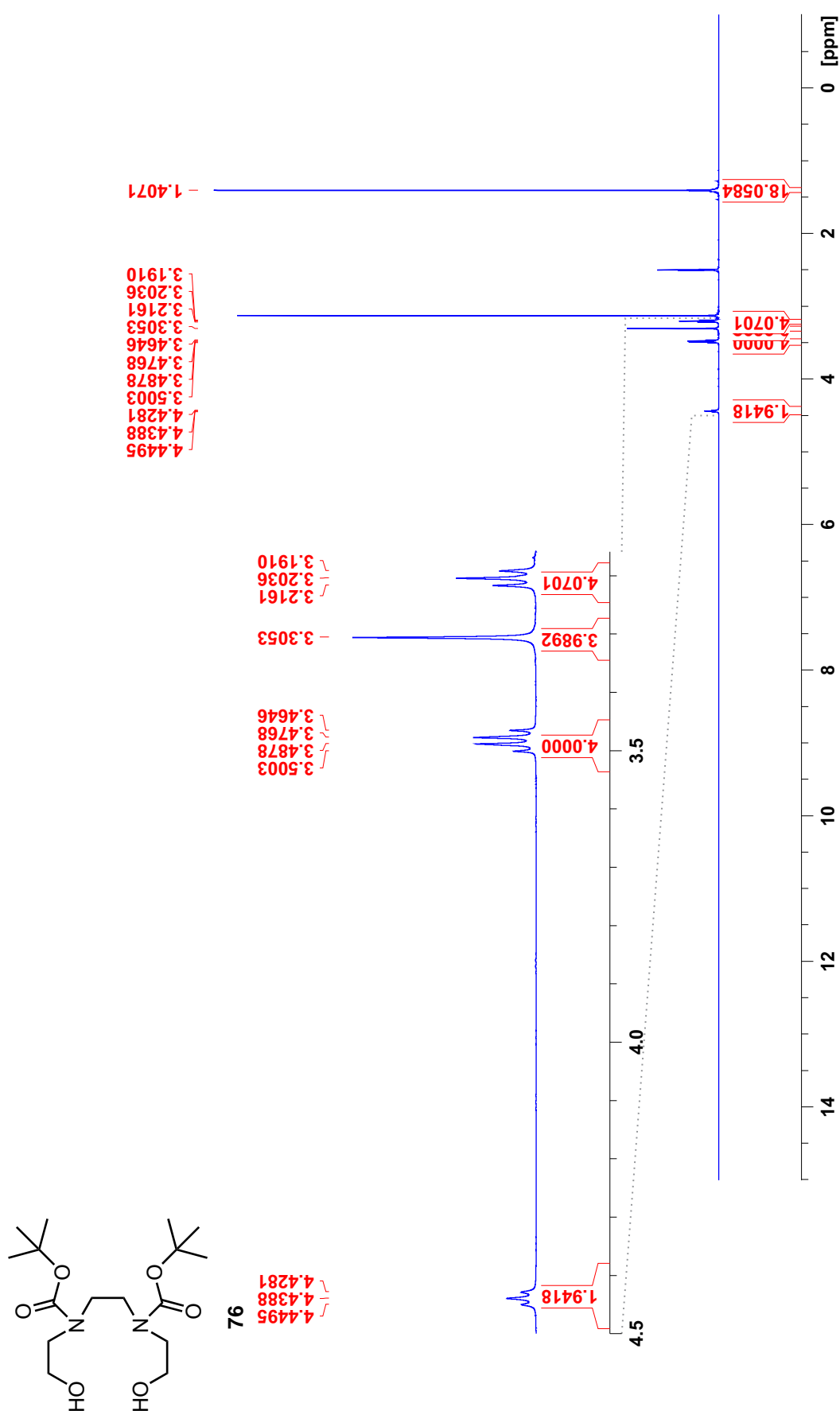
**Abb. D.13:**  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von *N*-(*tert*-butoxycarbonyl)diethanolamin (**70**) bei 299.9 K in  $\text{CDCl}_3$ .



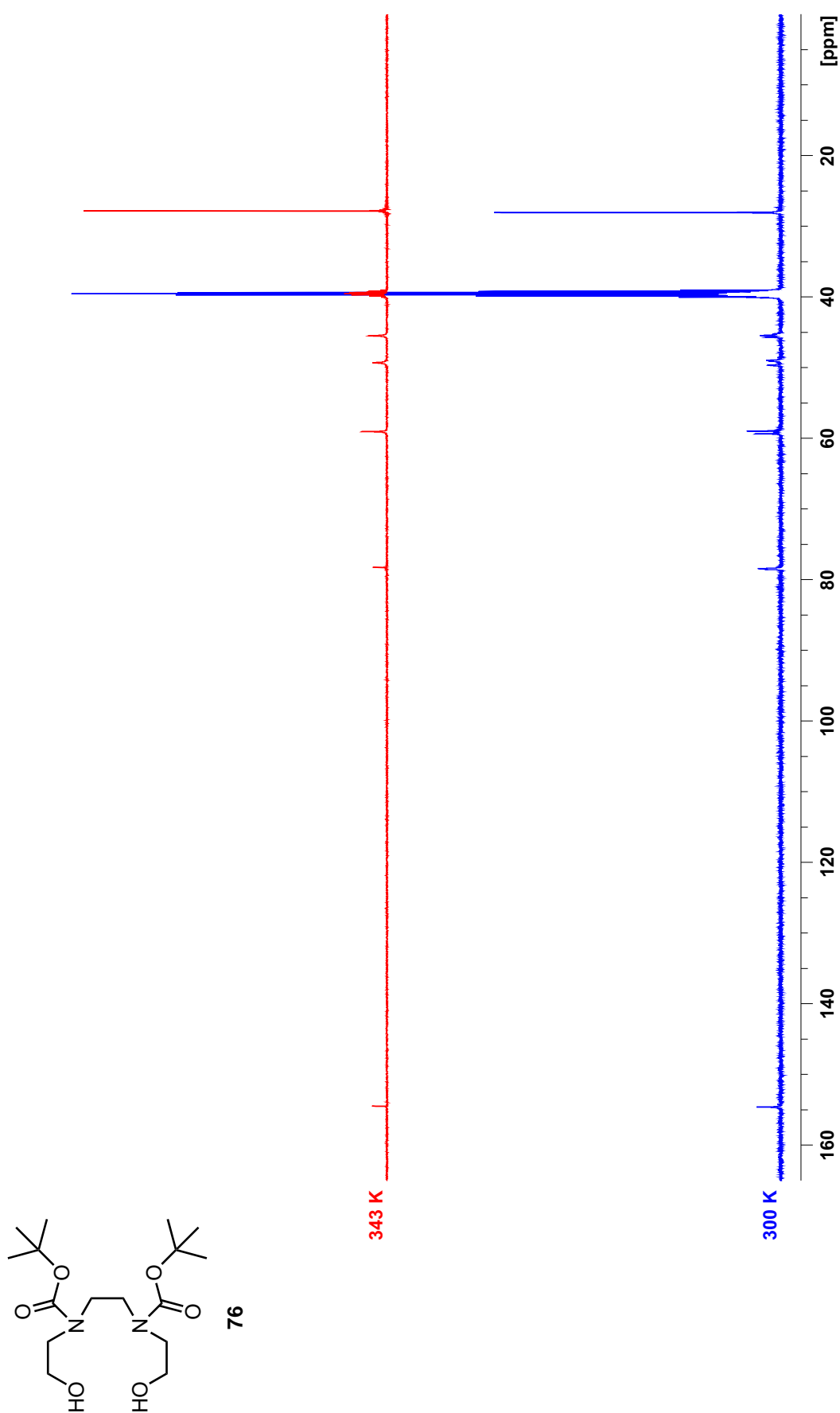


**Abb. D.15:**  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren von  $N,N'$ -Di- $(tert$ -butyloxycarbonyl)- $N,N'$ -bis(2-hydroxyethyl)ethylenediamin (**76**) im Bereich von 298–343 K in  $\text{DMSO}-d_6$ .

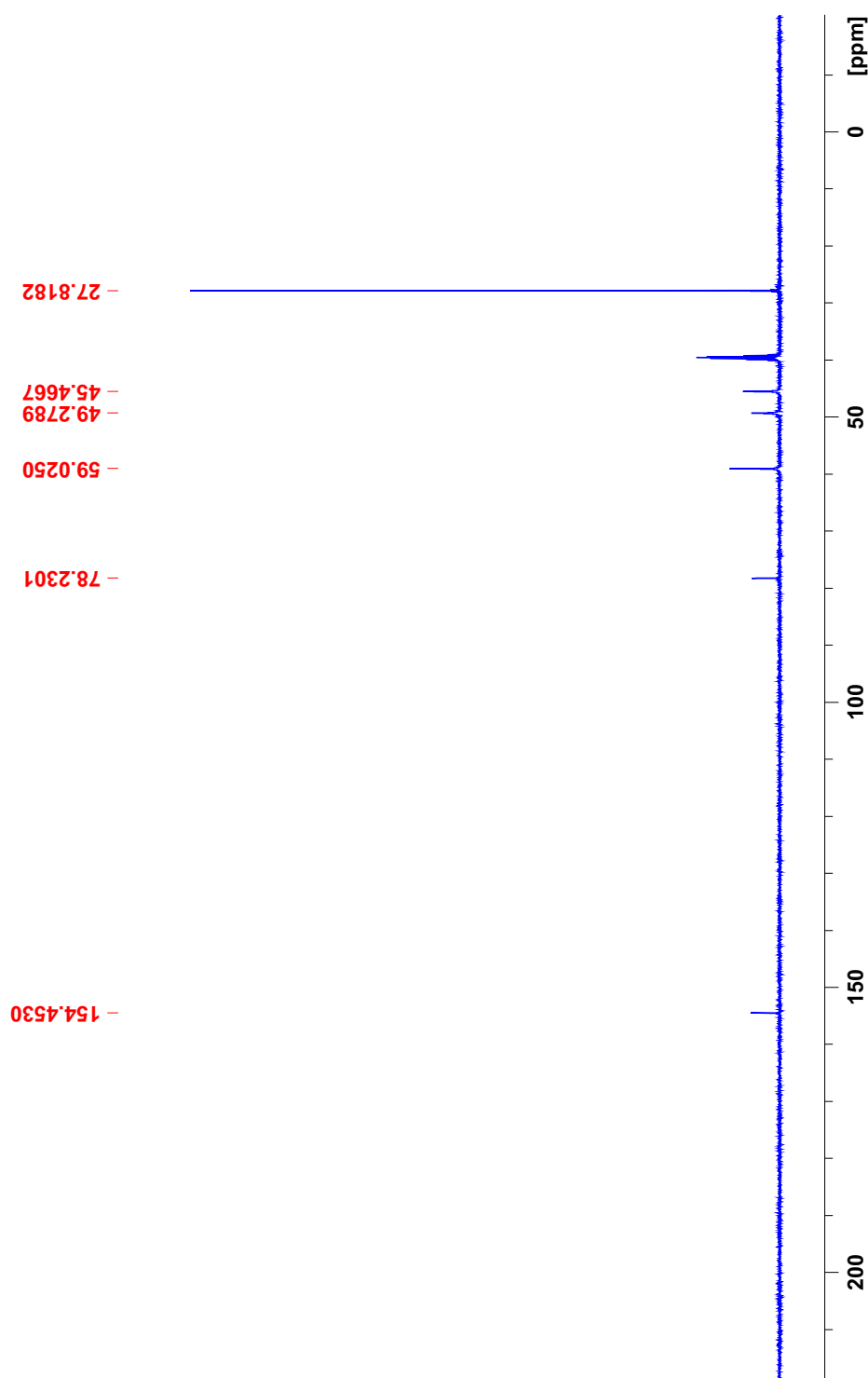
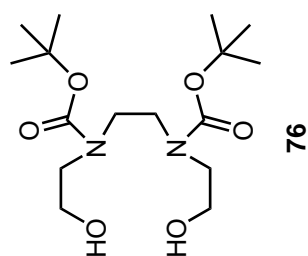




**Abb. D.16:** <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von *N,N'*-Di(*tert*-butyloxycarbonyl)-*N,N'*-bis(2-hydroxyethyl)ethyldiamin (**76**) bei 343.0 K in DMSO-d<sub>6</sub>.



**Abb. D.17:** Vergleich der  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren zweier Lösungen von *N,N'*-Di(*tert*-butyloxycarbonyl)-*N,N'*-bis(2-hydroxyethyl)ethylenediamin (**76**) bei 300.1 K und 343.0 K in DMSO- $d_6$ .



**Abb. D.18:**  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von  $N,N'$ -Di(*tert*-butyloxycarbonyl)- $N,N'$ -bis(2-hydroxyethyl)ethylenediamin (**76**) bei 343,0 K in  $\text{DMSO}-d_6$ .

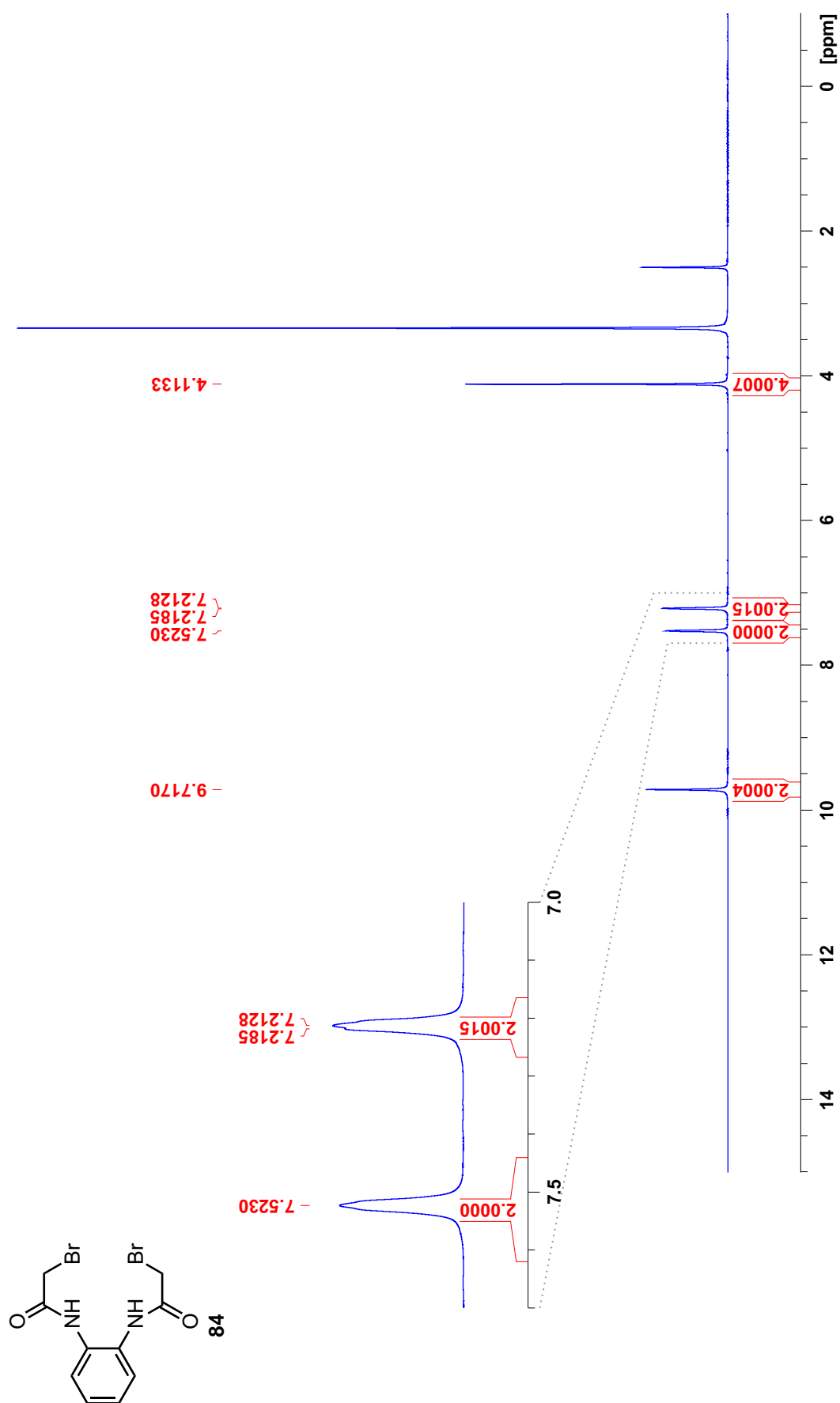
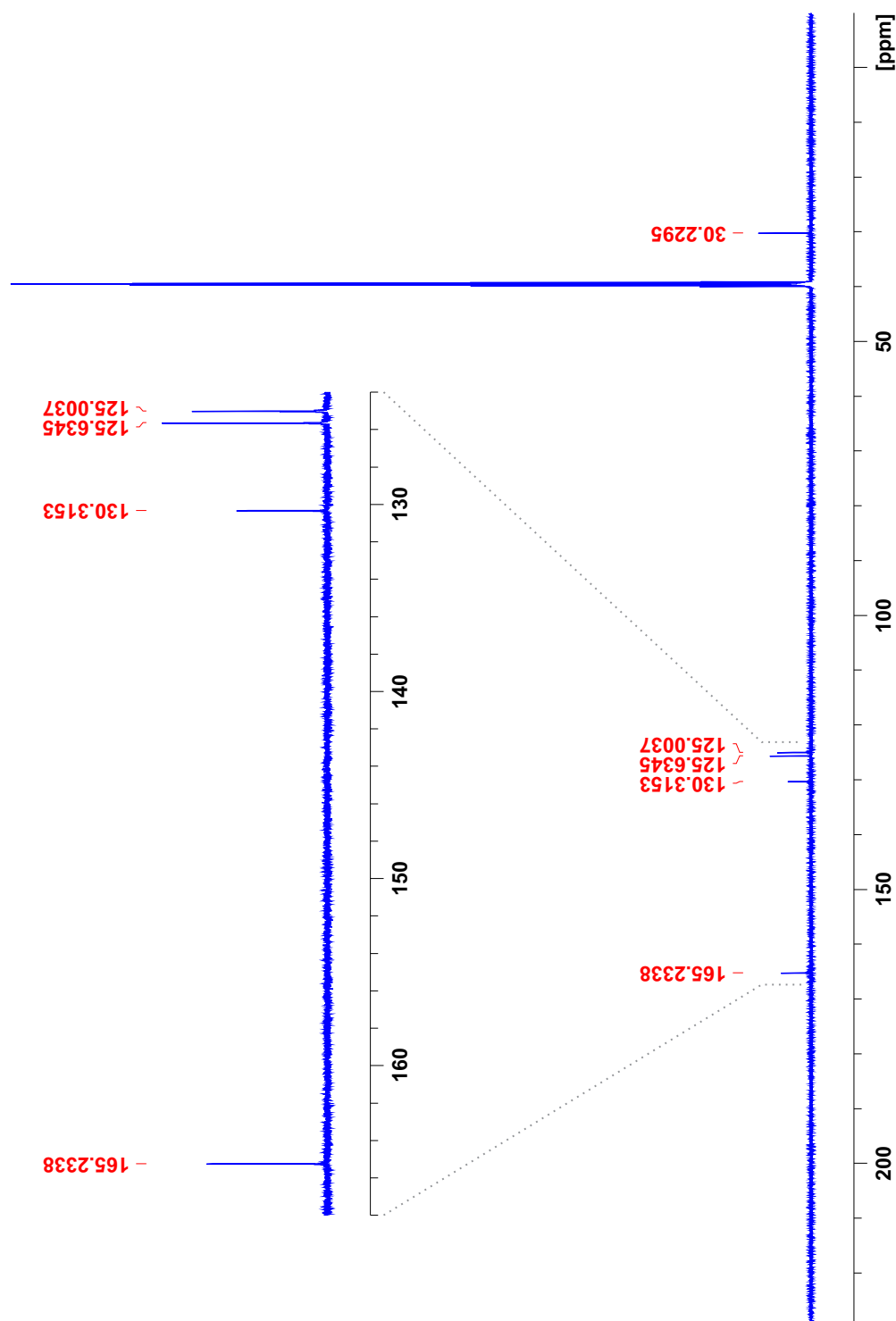
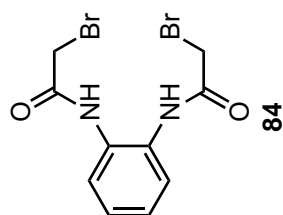


Abb. D.19: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von *N,N'*-(1,2-Phenylene)bis(2-bromacetamid) (84) bei 298.0 K in DMSO-d<sub>6</sub>.



**Abb. D.20:**  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von  $N,N'$ -(1,2-Phenylene)bis(2-bromacetamid) (**84**) bei 298.0 K in  $\text{DMSO-}d_6$ .

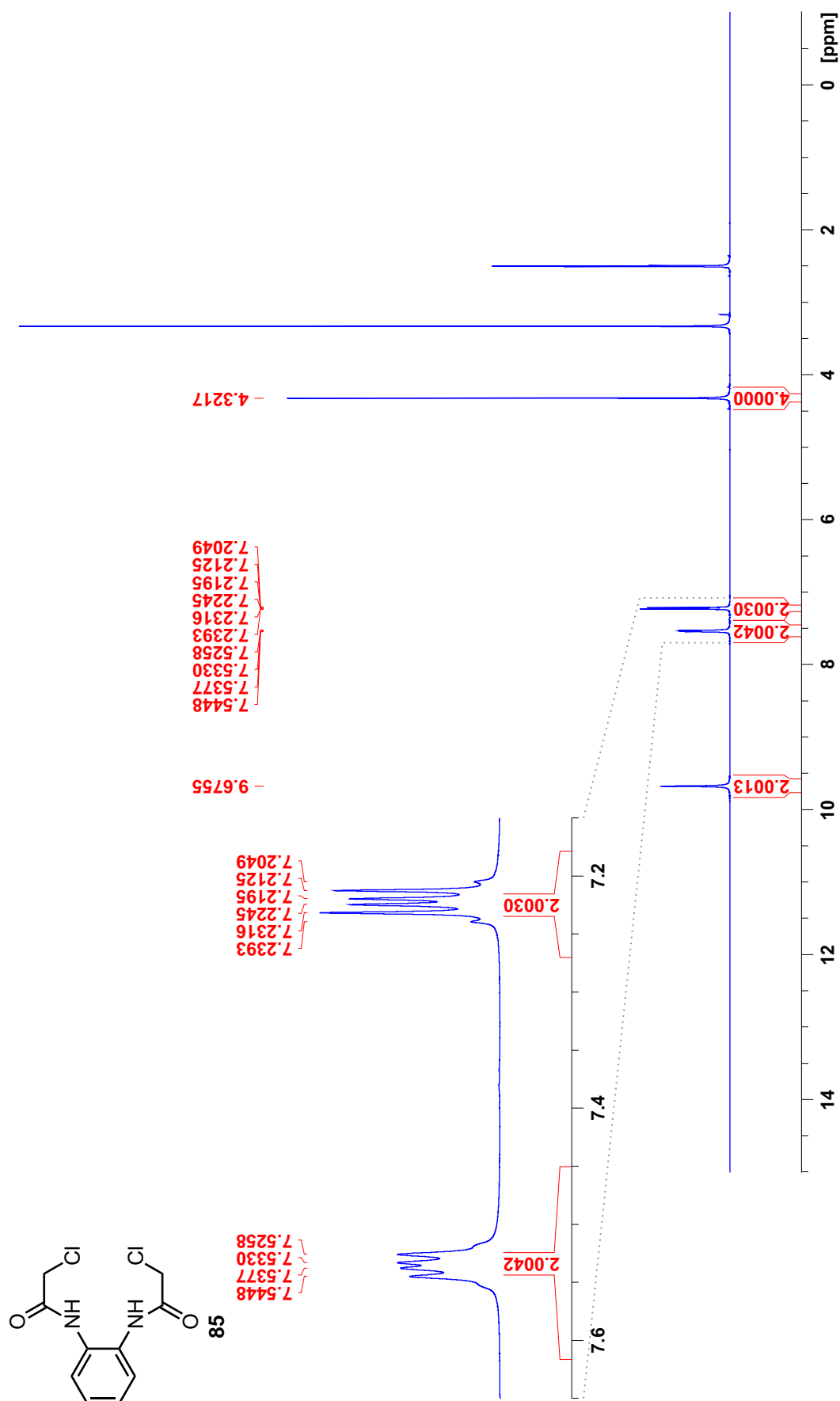
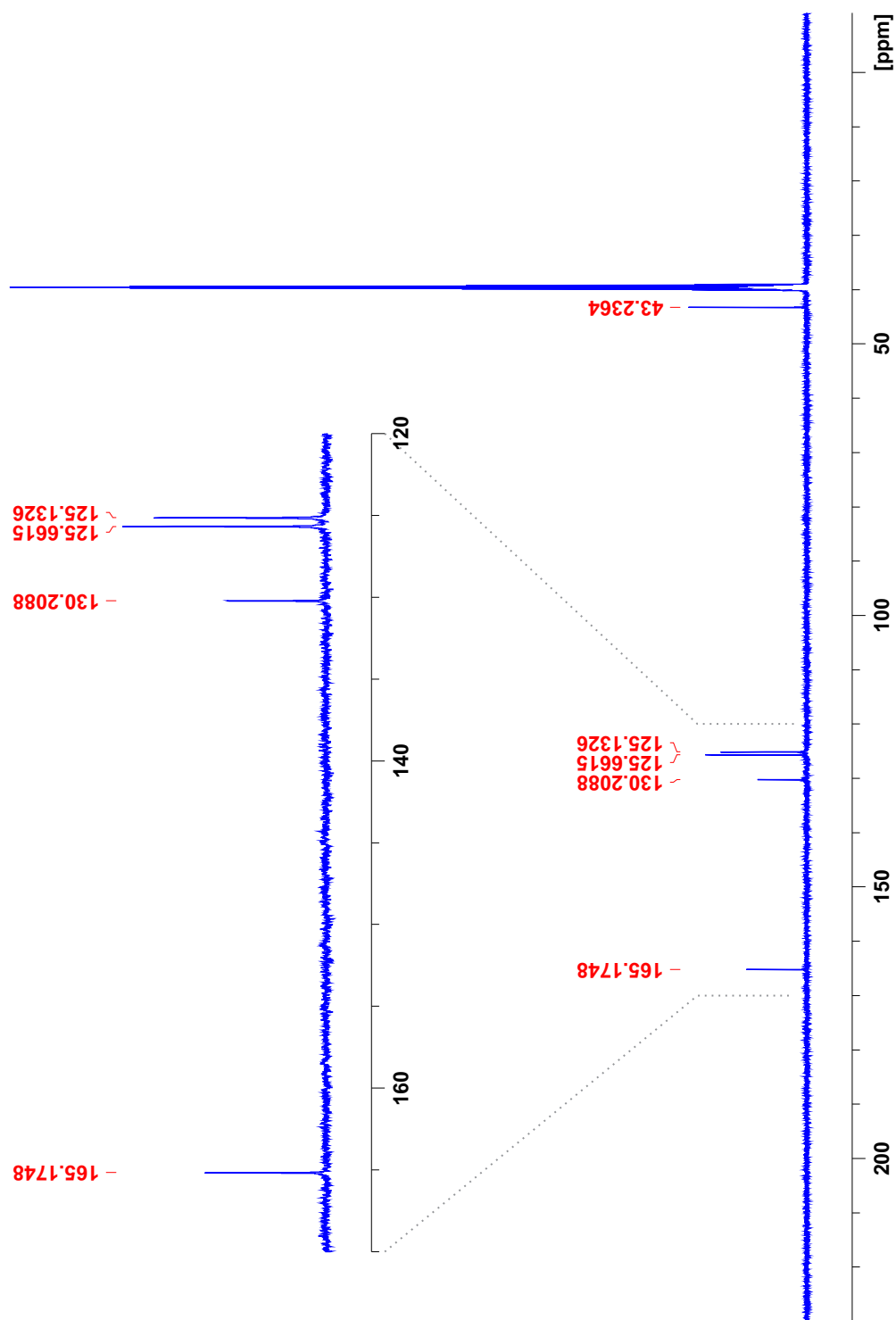
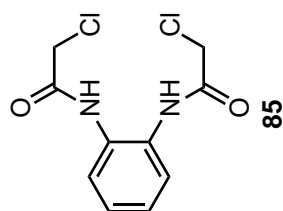
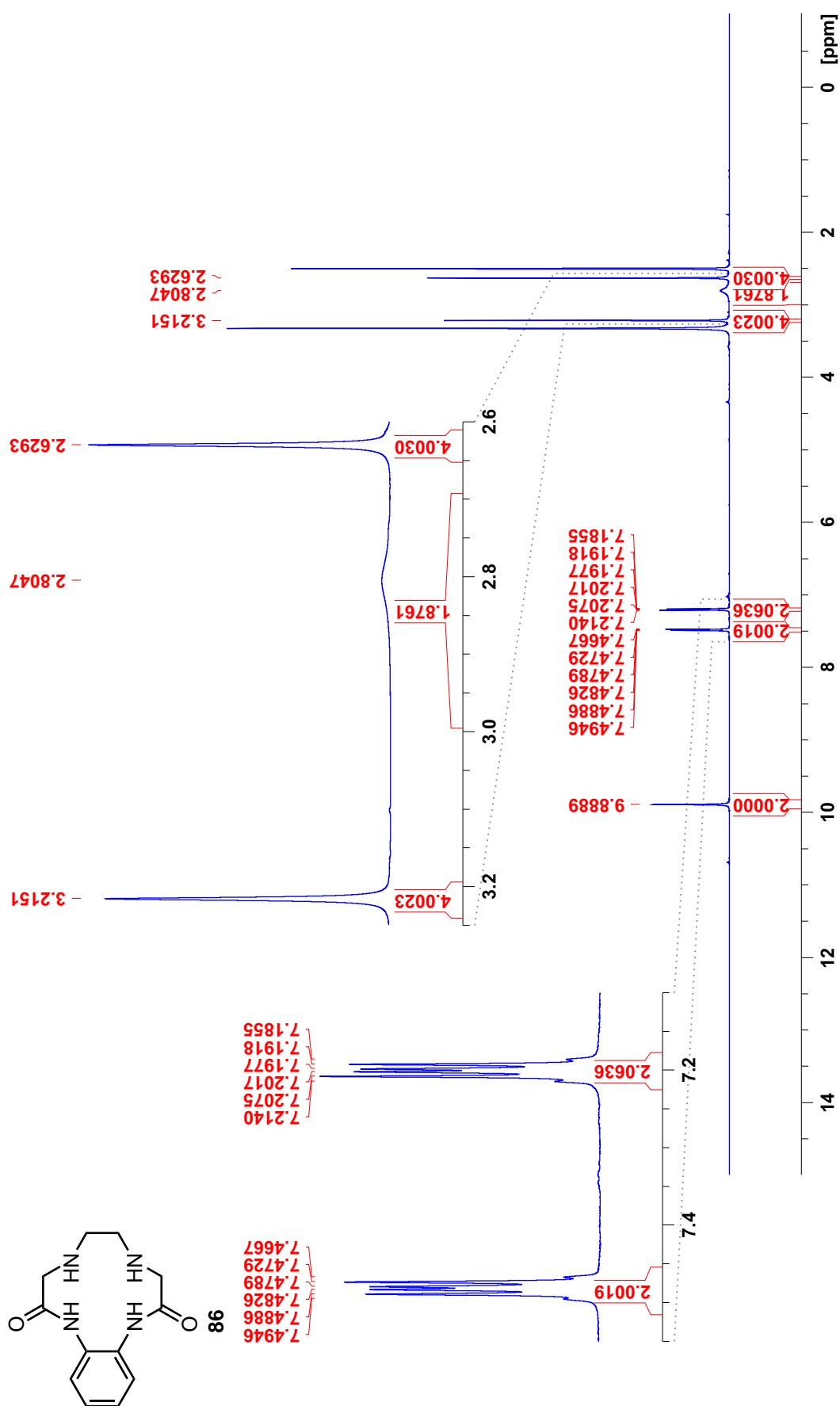


Abb. D.21: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von *N,N'*-(1,2-Phenylene)bis(2-chloroacetamid) (**85**) bei 300.1 K in DMSO-d<sub>6</sub>.

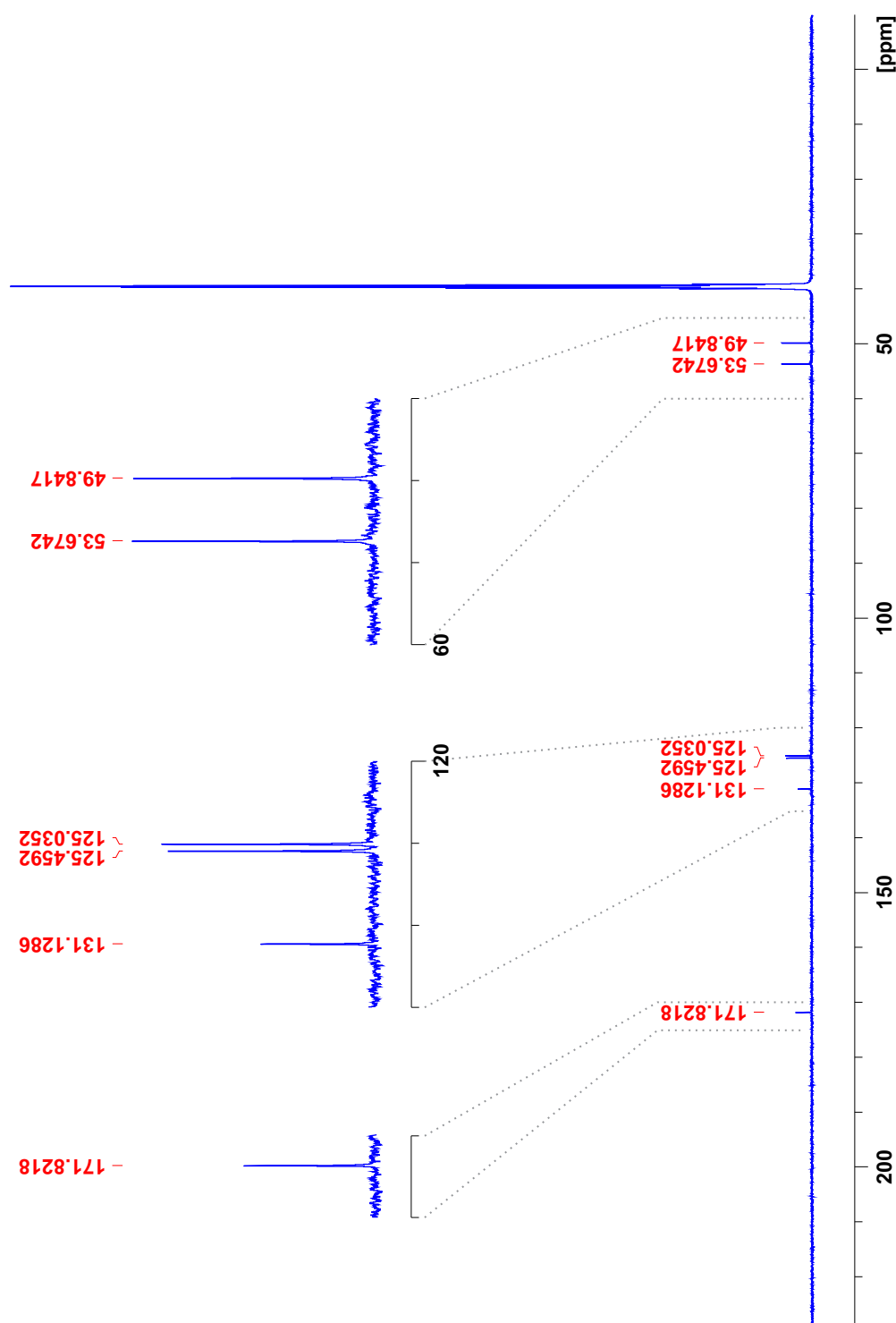
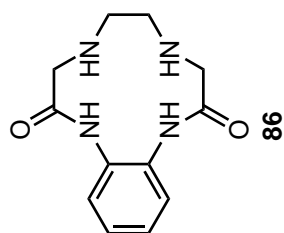


**Abb. D.22:**  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von  $N,N'$ -(1,2-Phenylene)bis(2-chloroacetamid) (85) bei 300.1 K in  $\text{DMSO-}d_6$ .

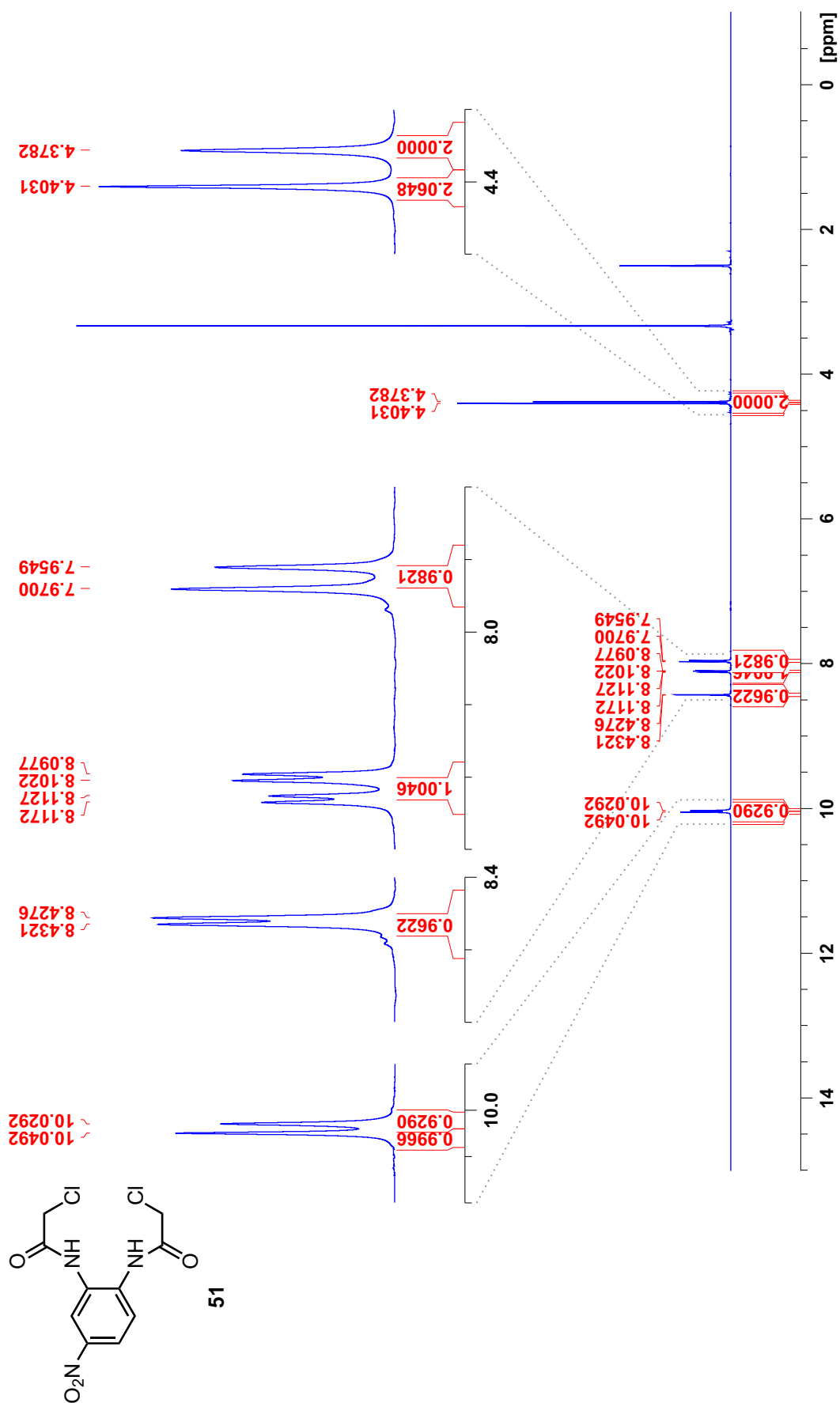


**Abb. D.23:** <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von Benzocyclen-2,9-dion – 1,3,4,5,6,7,8,10-Octahydrobenzo[*b*][1,4,7,10]tetraazacyclododecin-2,9-dion (86) bei 298.0 K in DMSO-d<sub>6</sub>.

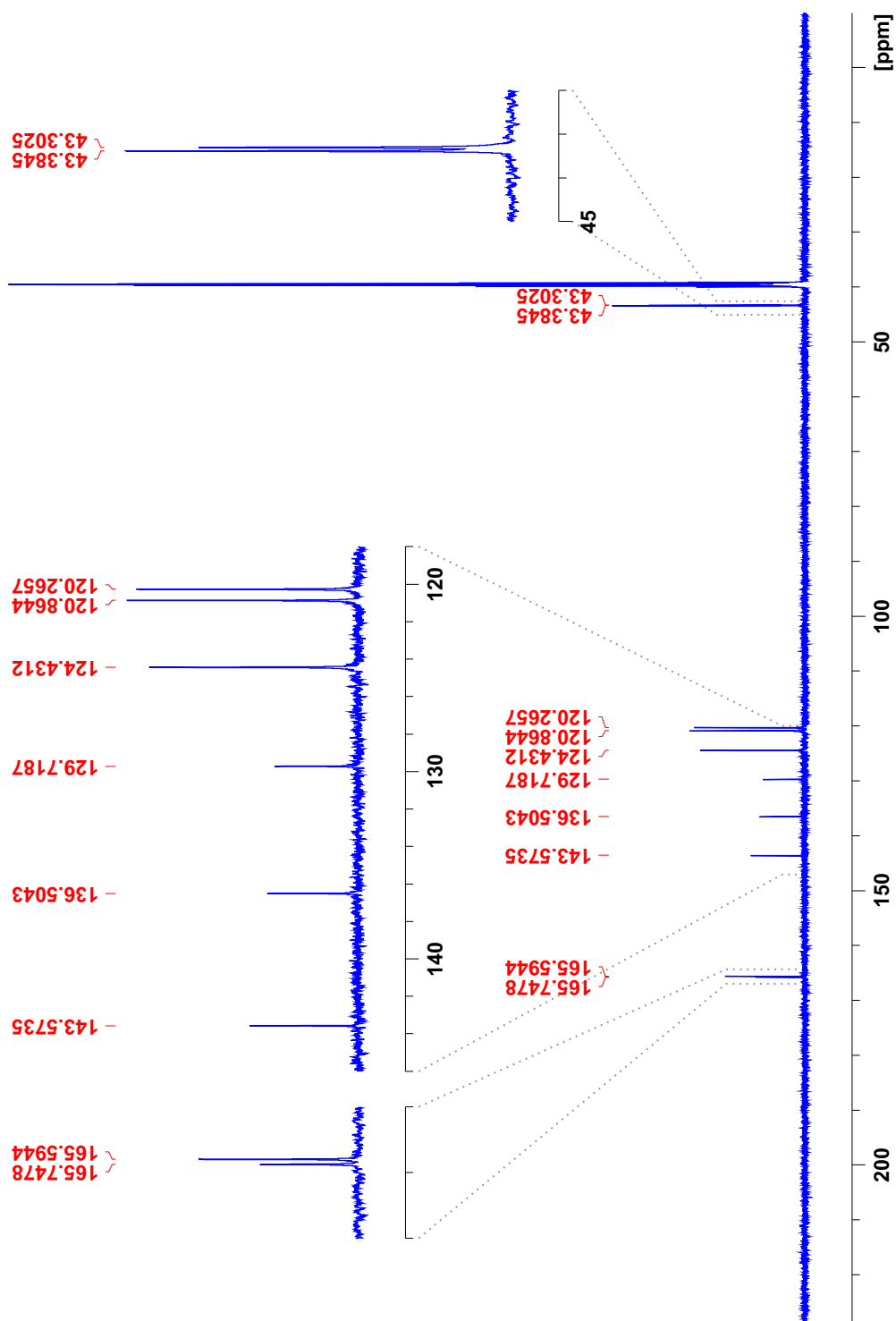
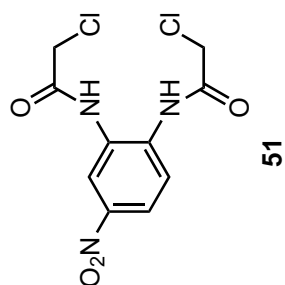




**Abb. D.24:**  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von Benzocyclen-2,9-dion – 1,3,4,5,6,7,8,10-Octahydrobenzo[*b*][1,4,7,10]tetraazacyclododecin-2,9-dion (**86**) bei 298.0 K in  $\text{DMSO-d}_6$ .



**Abb. D.25:**  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von  $N,N'$ -(4-Nitro-1,2-phenylen)bis(2-chloracetamid) (**51**) bei 298.0 K in  $\text{DMSO-d}_6$ .



**Abb. D.26:** <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum von *N,N'*-(4-Nitro-1,2-phenylene)bis(2-chloroacetamid) (**51**) bei 298.0 K in DMSO-d<sub>6</sub>.

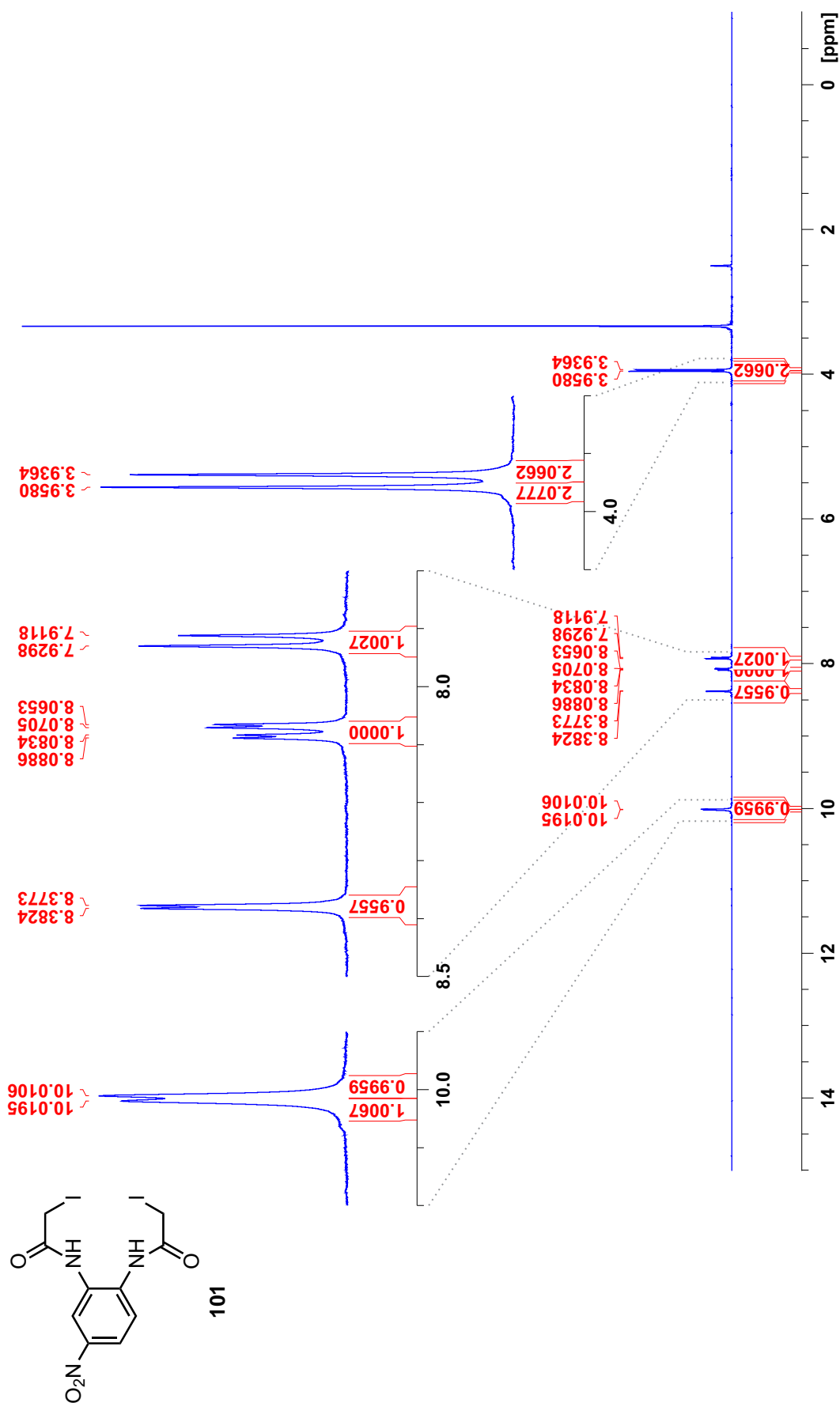
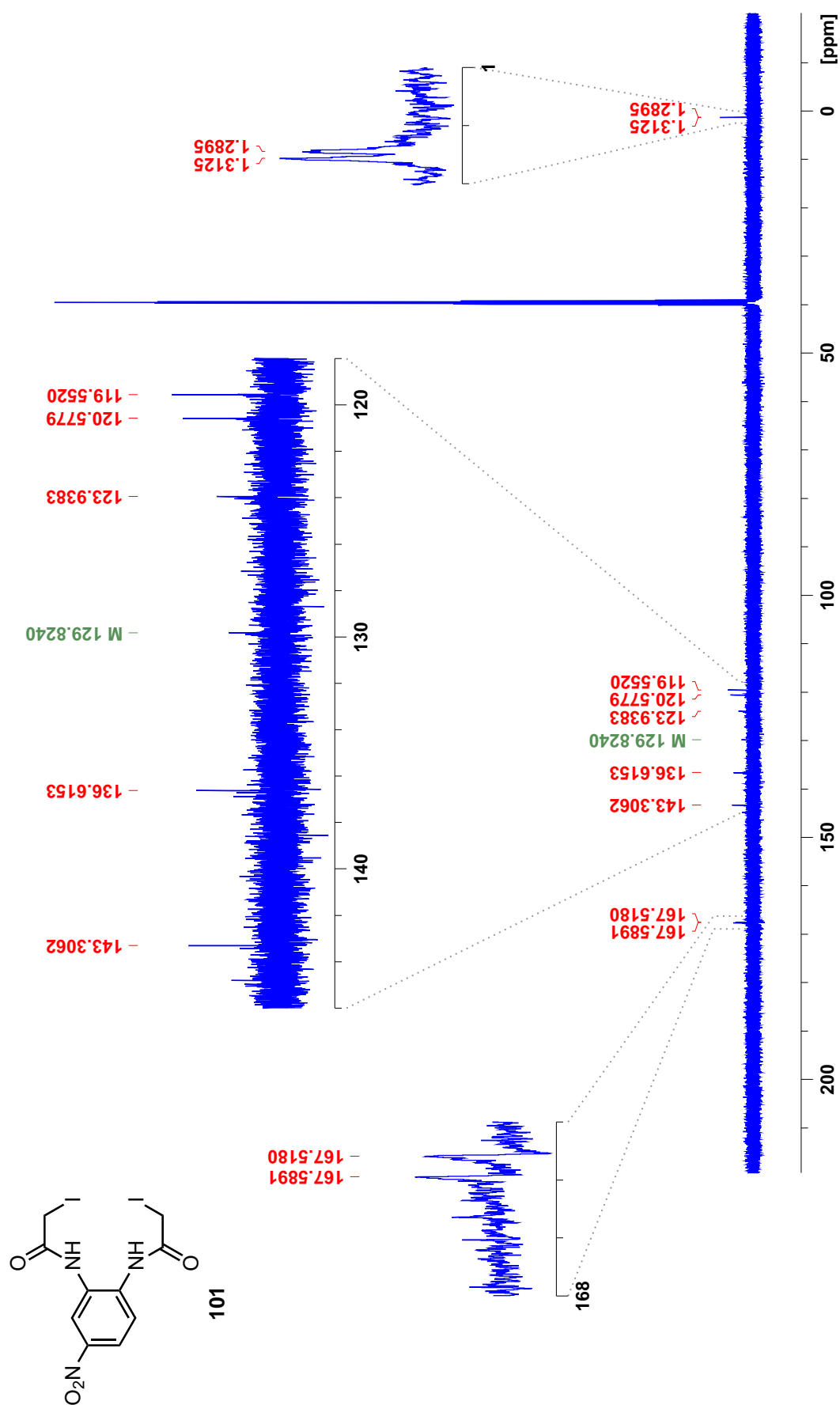
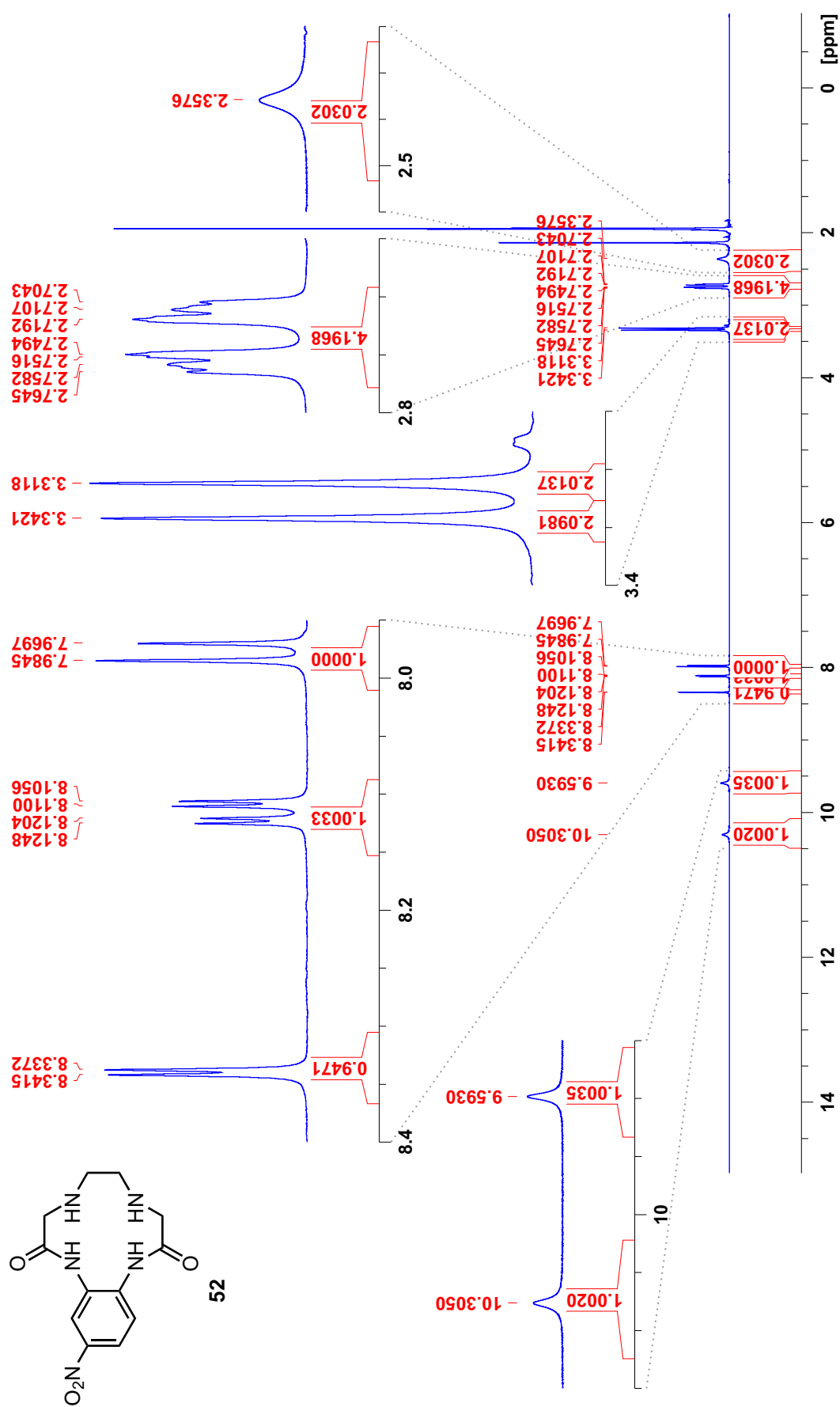


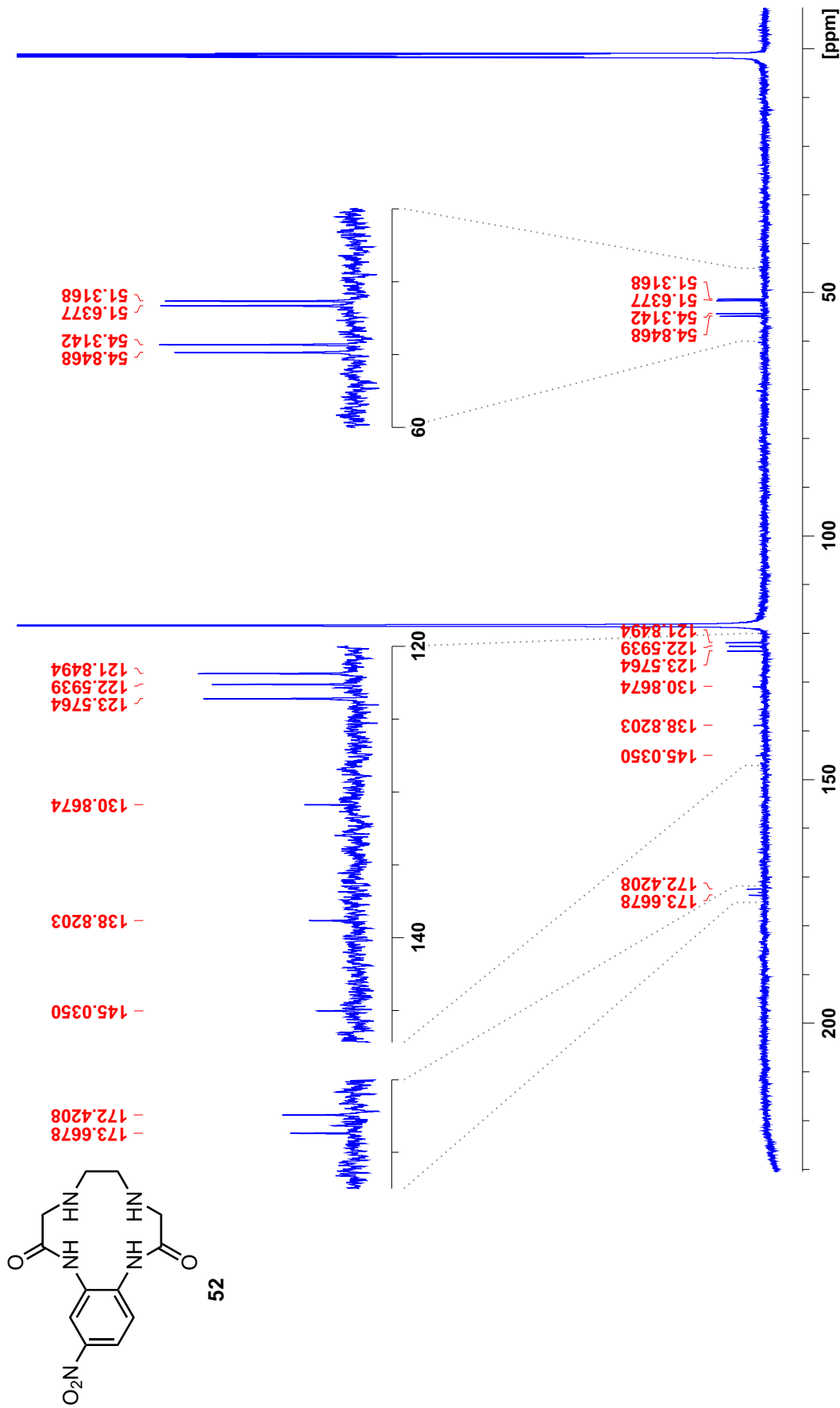
Abb. D.27: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von *N,N'*-(4-Nitro-1,2-phenylen)bis(2-iodacetamid) (**101**) bei 298.0 K in DMSO-d<sub>6</sub>.



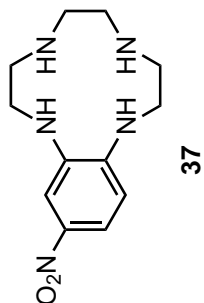
**Abb. D.28:**  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von  $N,N'$ -(4-Nitro-1,2-phenylen)bis(2-iodoacetamid) (**101**) bei 298.0 K in  $\text{DMSO-d}_6$ .



**Abb. D.29:**  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von 12-Nitrobenzocyclen-2,9-dion – 12-Nitro-1,3,4,5,6,7,8,10-octahydrobenzo[*b*][1,4,7,10]tetraazacyclododecin-2,9-dion (52) bei 298.0 K in  $\text{CD}_3\text{CN}$ .

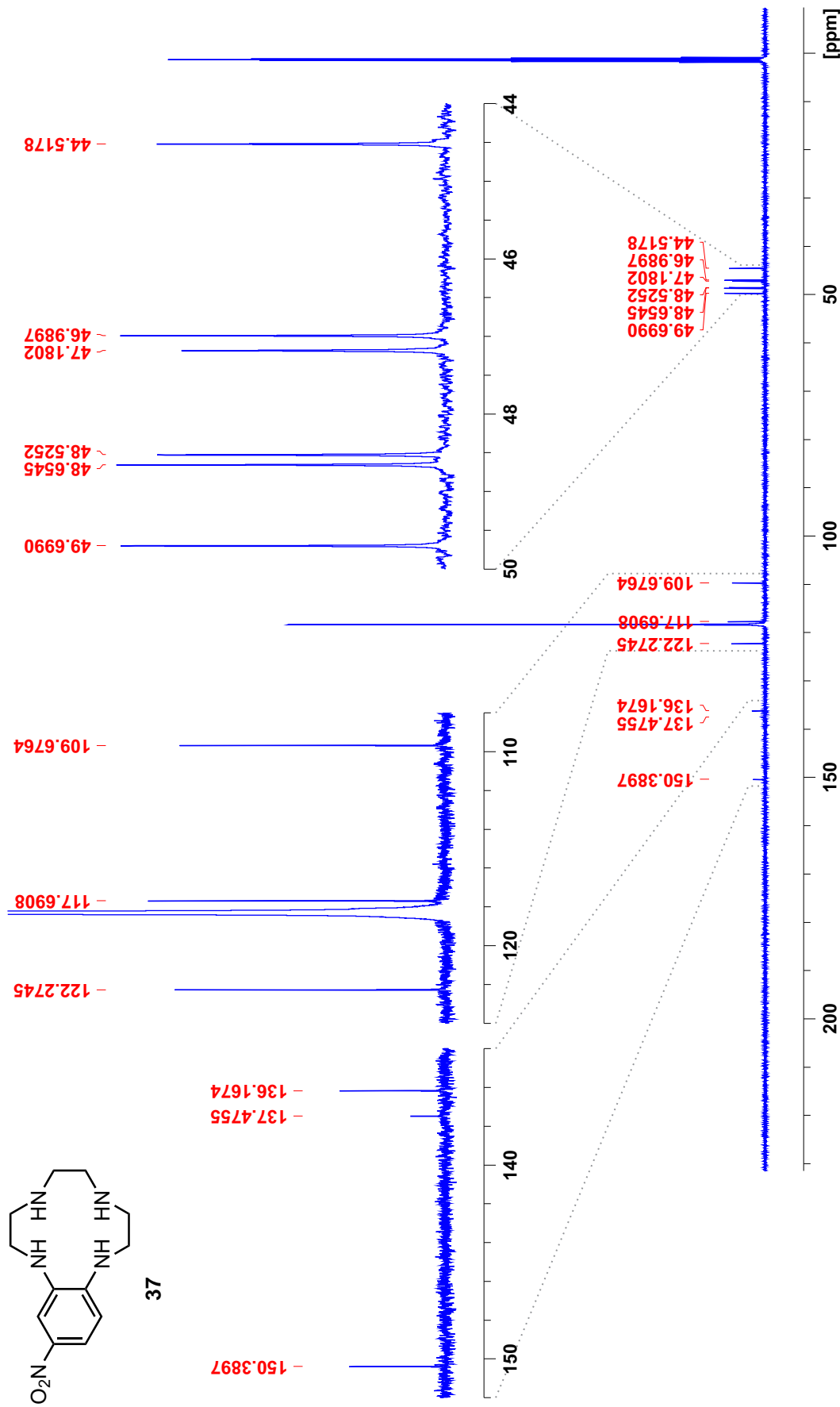


**Abb. D.30:** <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum von 12-Nitrobenzocyclo-2,9-dion – 12-Nitro-1,3,4,5,6,7,8,10-octahydrobenzo[*b*][1,4,7,10]tetraazacyclododecin-2,9-dion (52) bei 298.0 K in CD<sub>3</sub>CN.

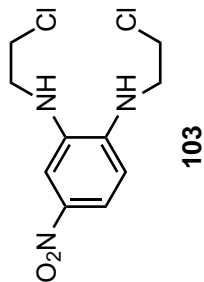


**Abb. D.31:**  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von 12-Nitrobenzocyclen – 12-Nitro-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahydrobenzo[*b*][1,4,7,10]tetraazacyclododecin (**37**) bei 300.1 K in  $\text{CD}_3\text{CN}$ .

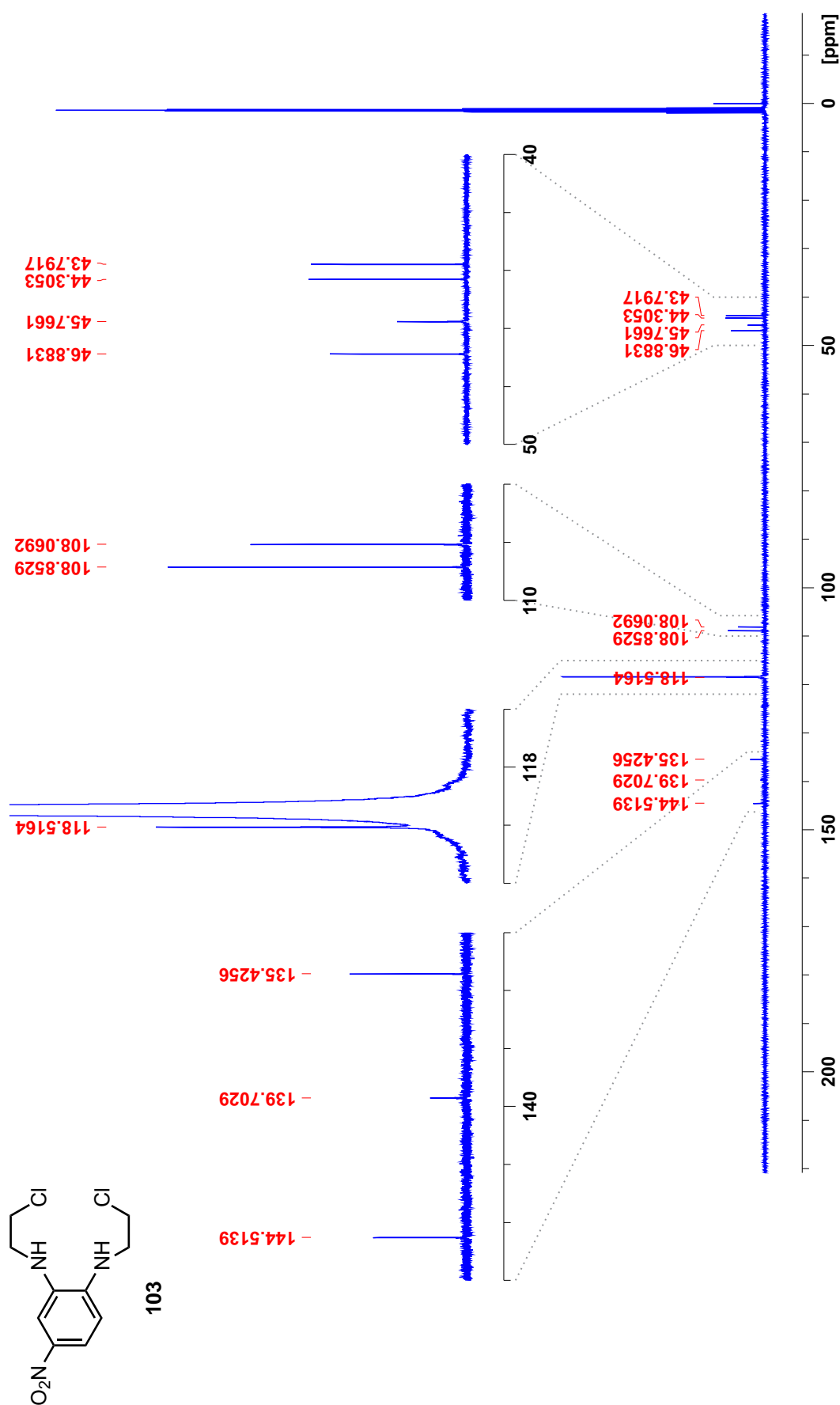




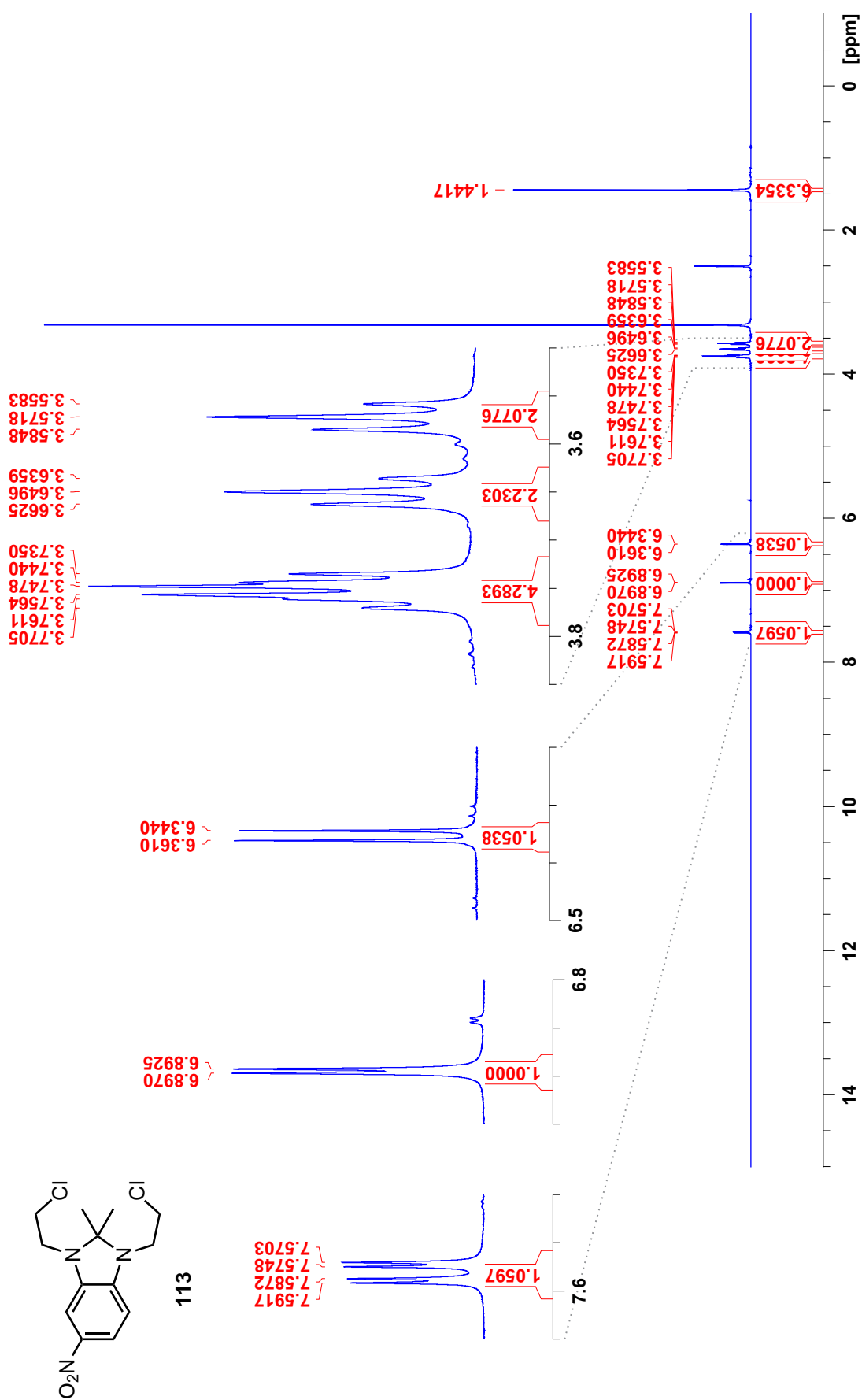
**Abb. D.32:** <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum von 12-Nitrobenzocyclen – 12-Nitro-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decalhydrobenzo[*b*][1,4,7,10]tetraazacyclododecin (**37**) bei 299.9 K in CD<sub>3</sub>CN.



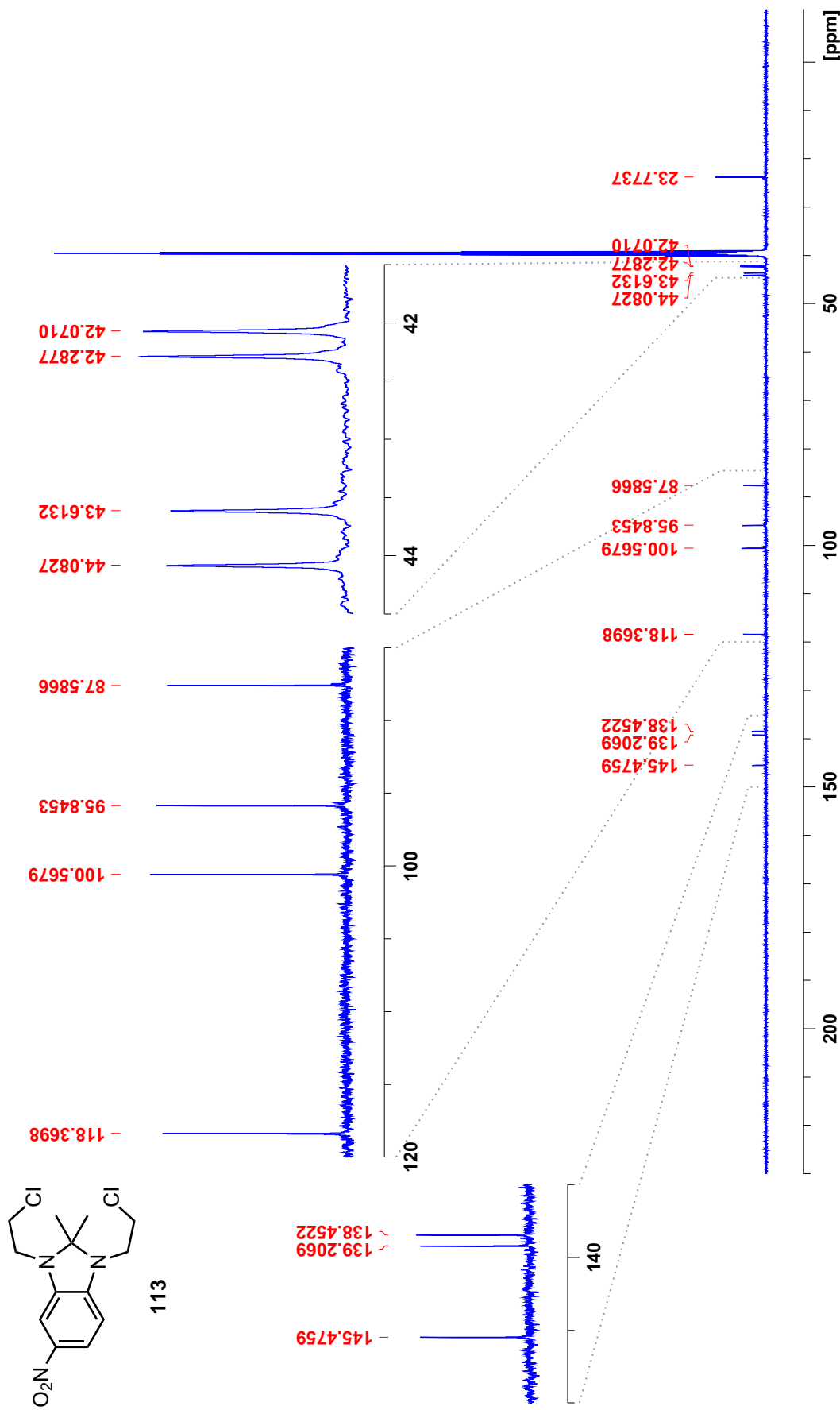
**Abb. D.33:**  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von  $N,N'$ -(4-Nitro-1,2-phenylen)bis(2-chlorethylamin) (**103**) bei 298.0 K in  $\text{CD}_3\text{CN}$ .



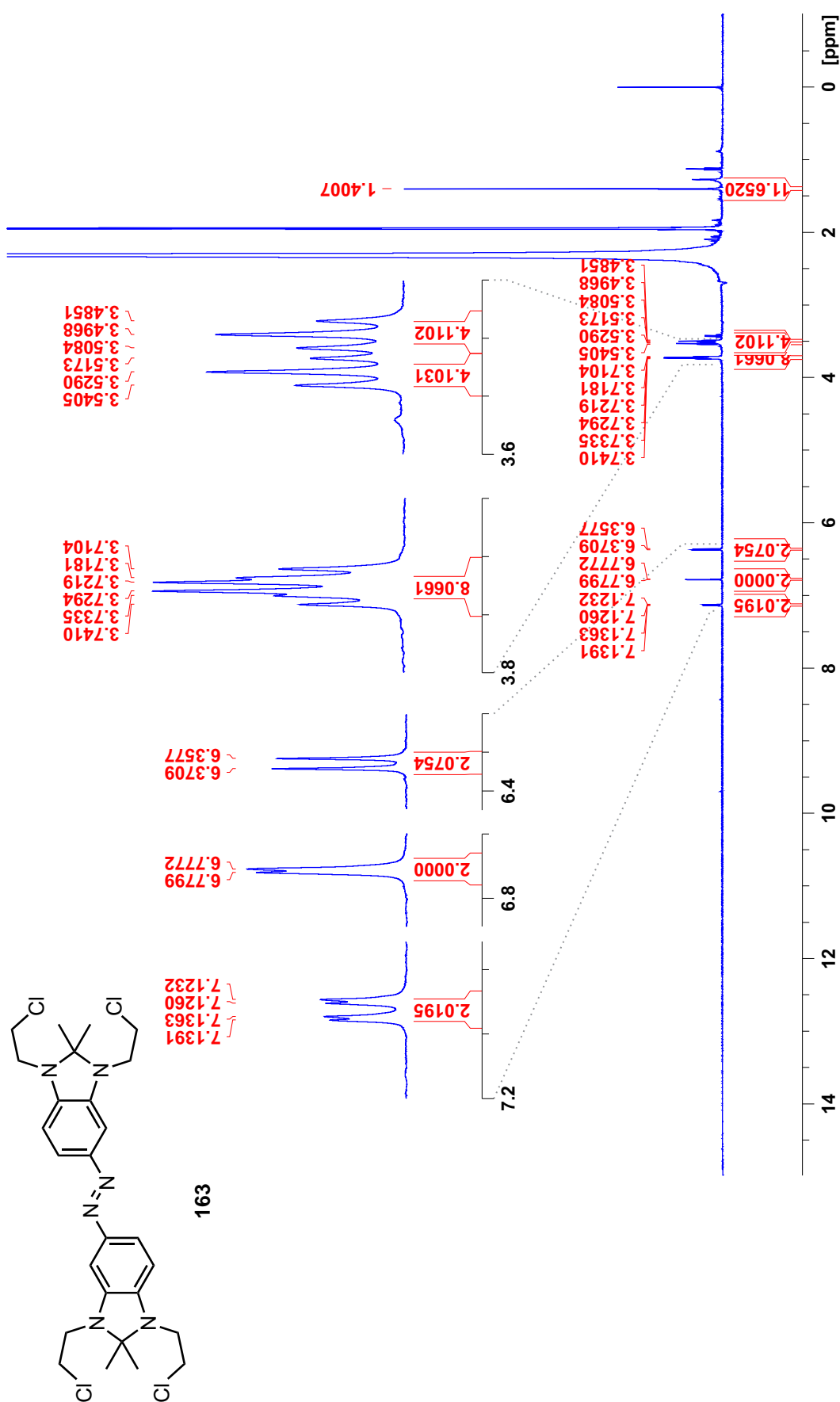
**Abb. D.34:**  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von  $N,N'$ -(4-Nitro-1,2-phenylen)bis(2-chlorethylamin) (**103**) bei 298.0 K in  $\text{CD}_3\text{CN}$ .



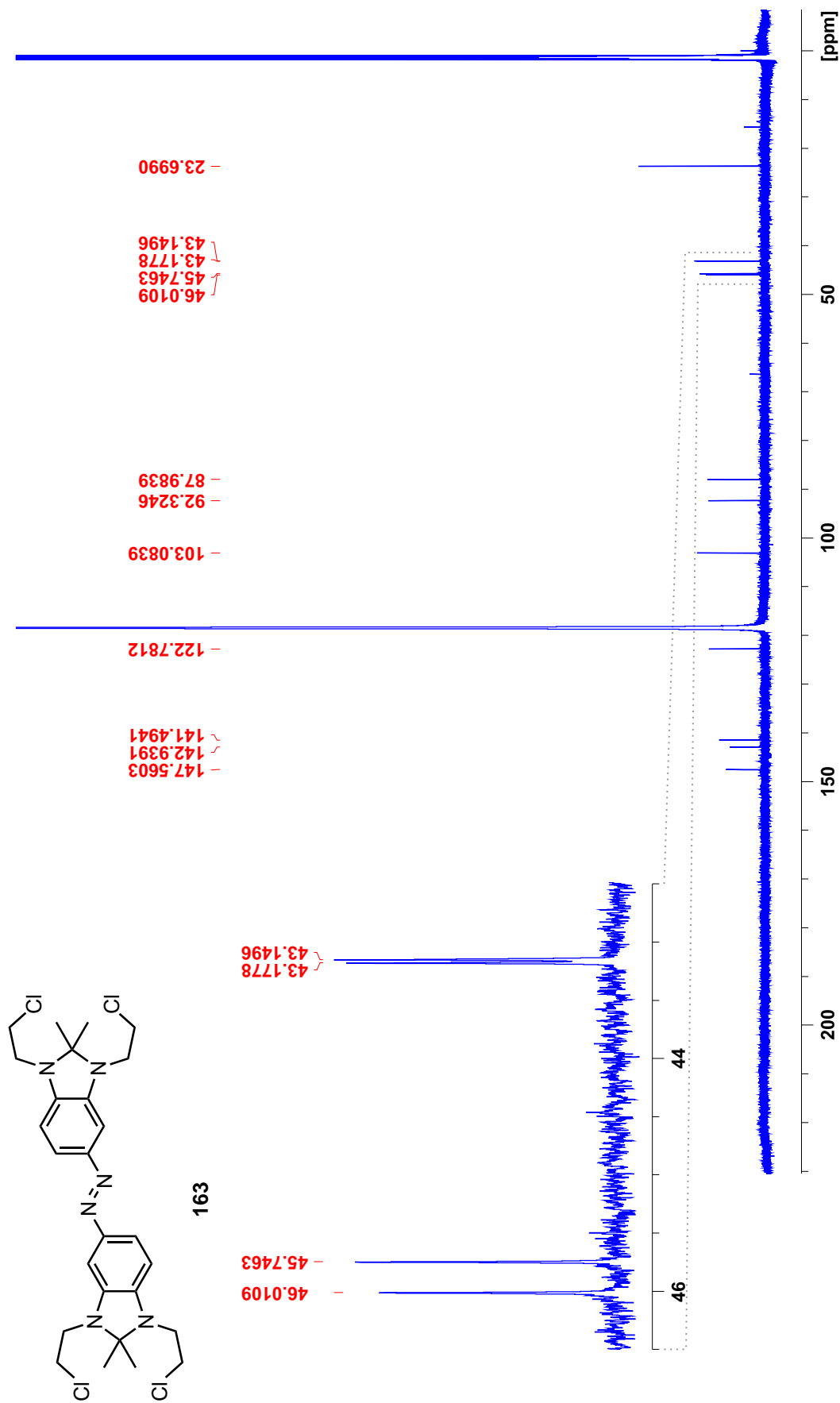
**Abb. D.35:** <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von 1,3-Bis(2-chlorethyl)-2,2-dimethyl-5-nitro-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol (**113**) bei 300.1 K in DMSO-d<sub>6</sub>.



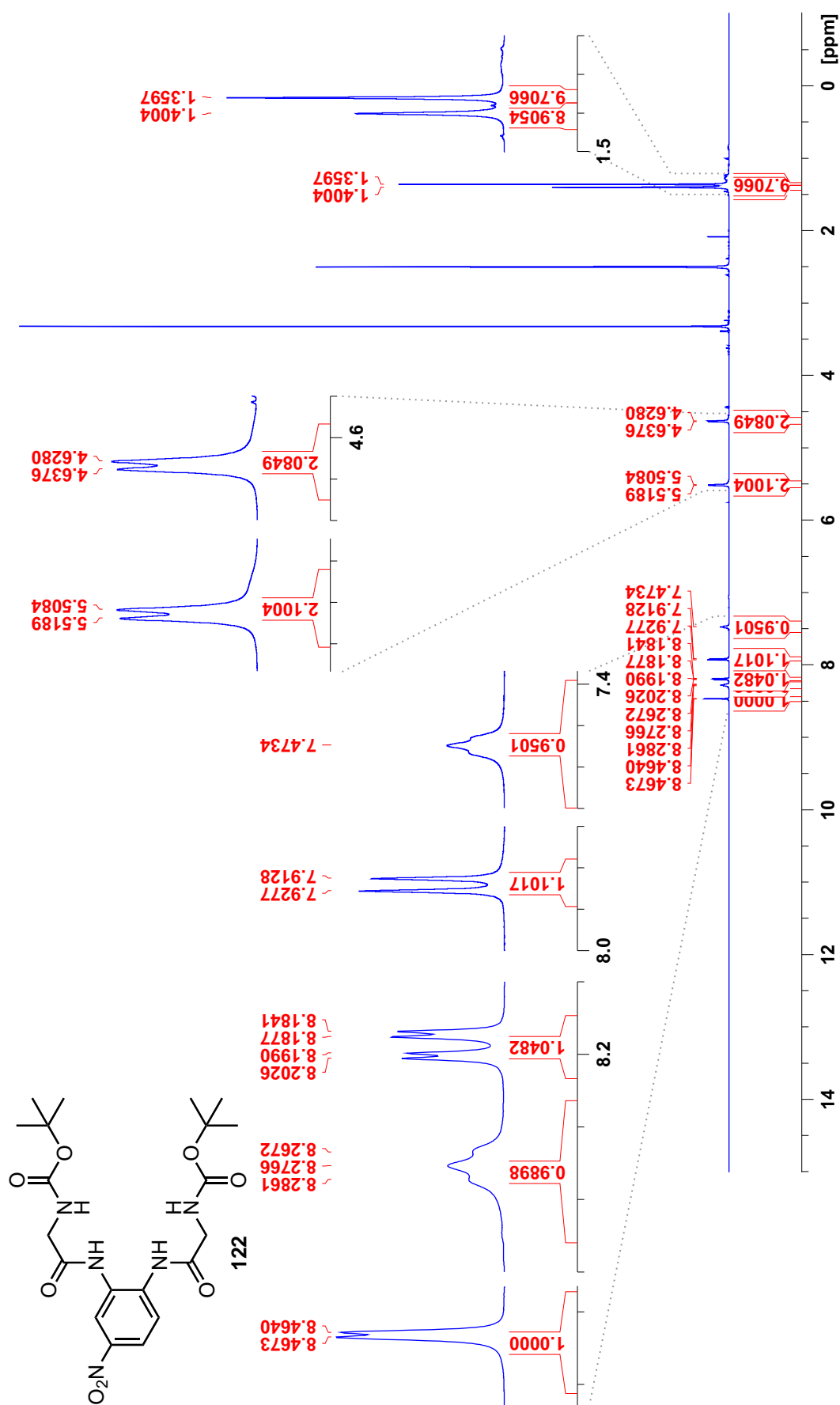
**Abb. D.36:** <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum von 1,3-Bis(2-chlorethyl)-2,2-dimethyl-5-nitro-2,3-dihydro-1*H*-benzo[*d*]imidazol (**113**) bei 300.1 K in DMSO-d<sub>6</sub>.



**Abb. D.37:** <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von 5,5'-Azobis[1,3-bis(2-chlorethyl)-2,2-dimethyl-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol] (**163**) bei 298.0 K in CD<sub>3</sub>CN.

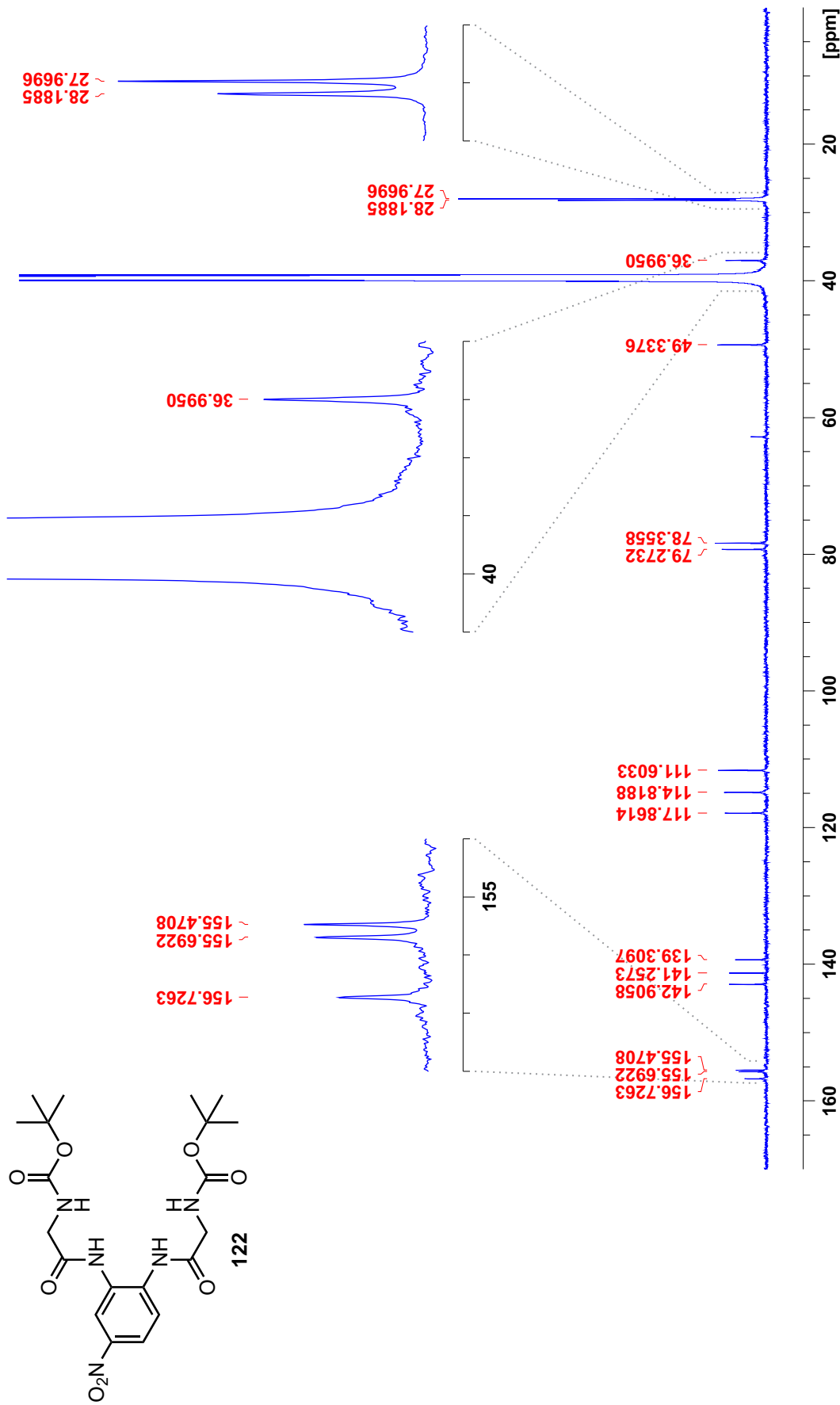


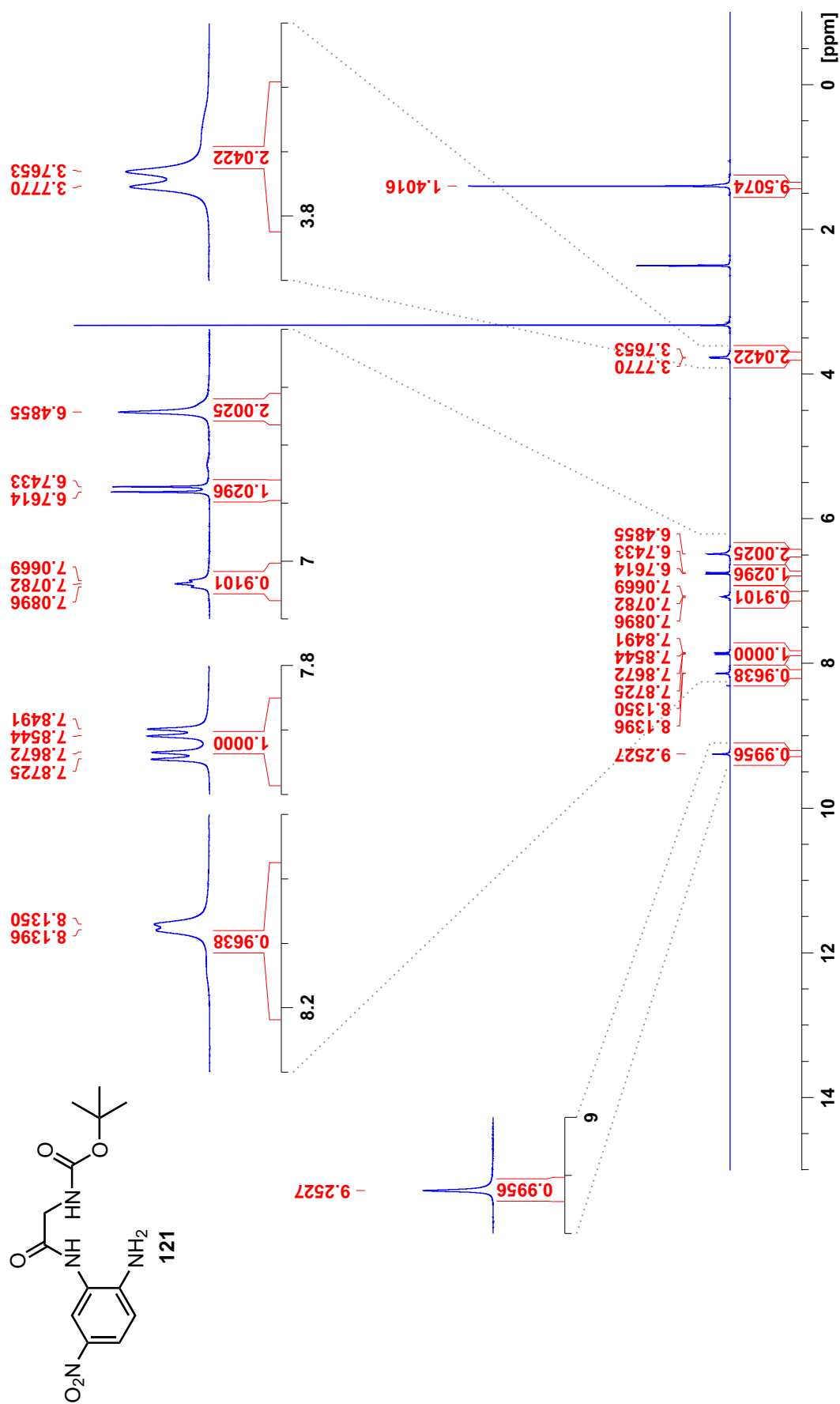
**Abb. D.38:** <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum von 5,5'-Azobis[1,3-bis(2-chlorethyl)-2,2-dimethyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol] (**163**) bei 298.0 K in CD<sub>3</sub>CN.



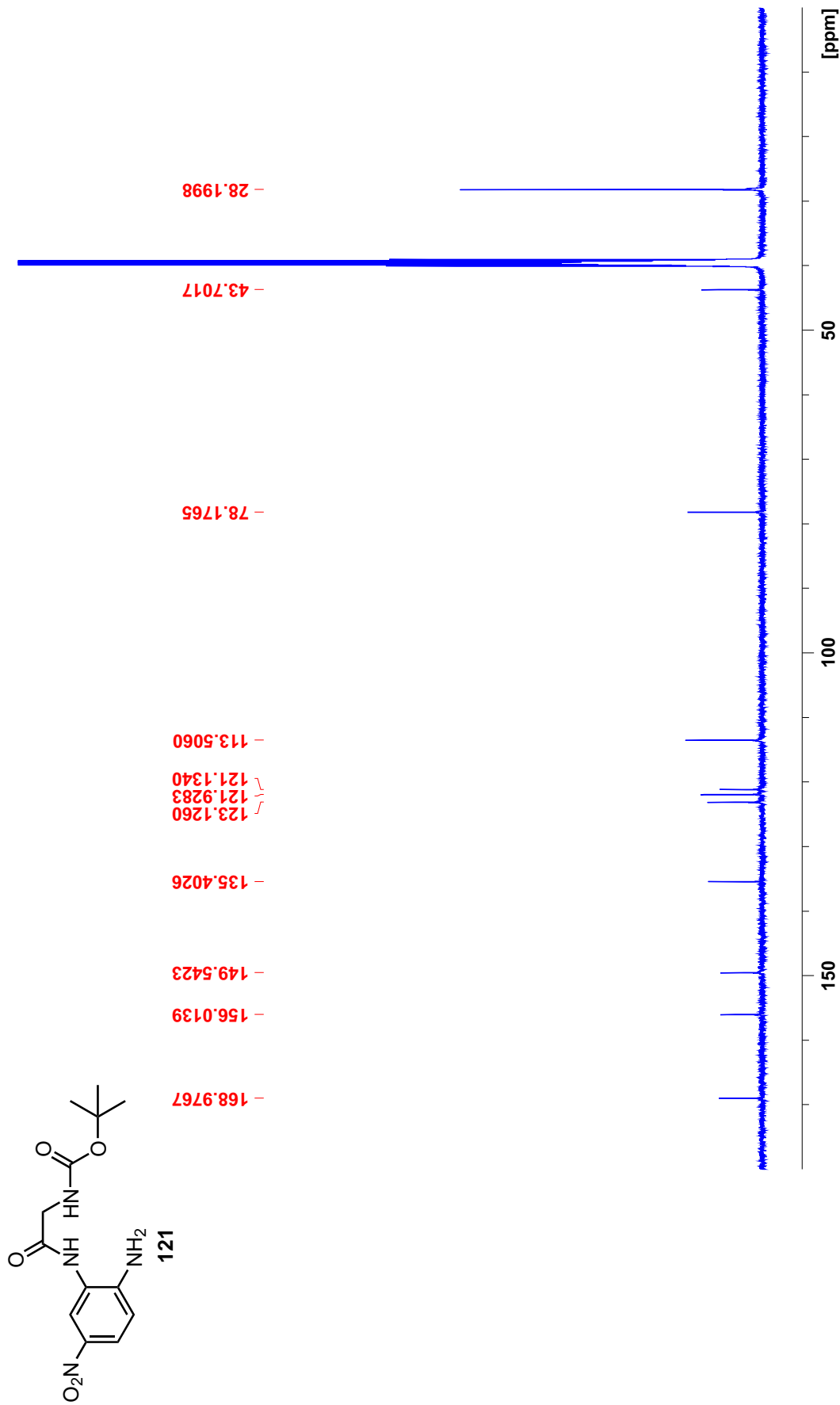
**Abb. D.39:** <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von *N,N'*-(4-Nitro-1,2-phenylen)bis[2-(*tert*-butoxycarbonyl)aminoacetamid] (**122**) bei 298.0 K in DMSO-d<sub>6</sub>.







**Abb. D.41:**  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von *N*-(2-Amino-5-nitrophenyl)-2-(*tert*-butoxycarbonyl)aminoacetamid (**121**) bei 299.9 K in  $\text{DMSO}-d_6$ .

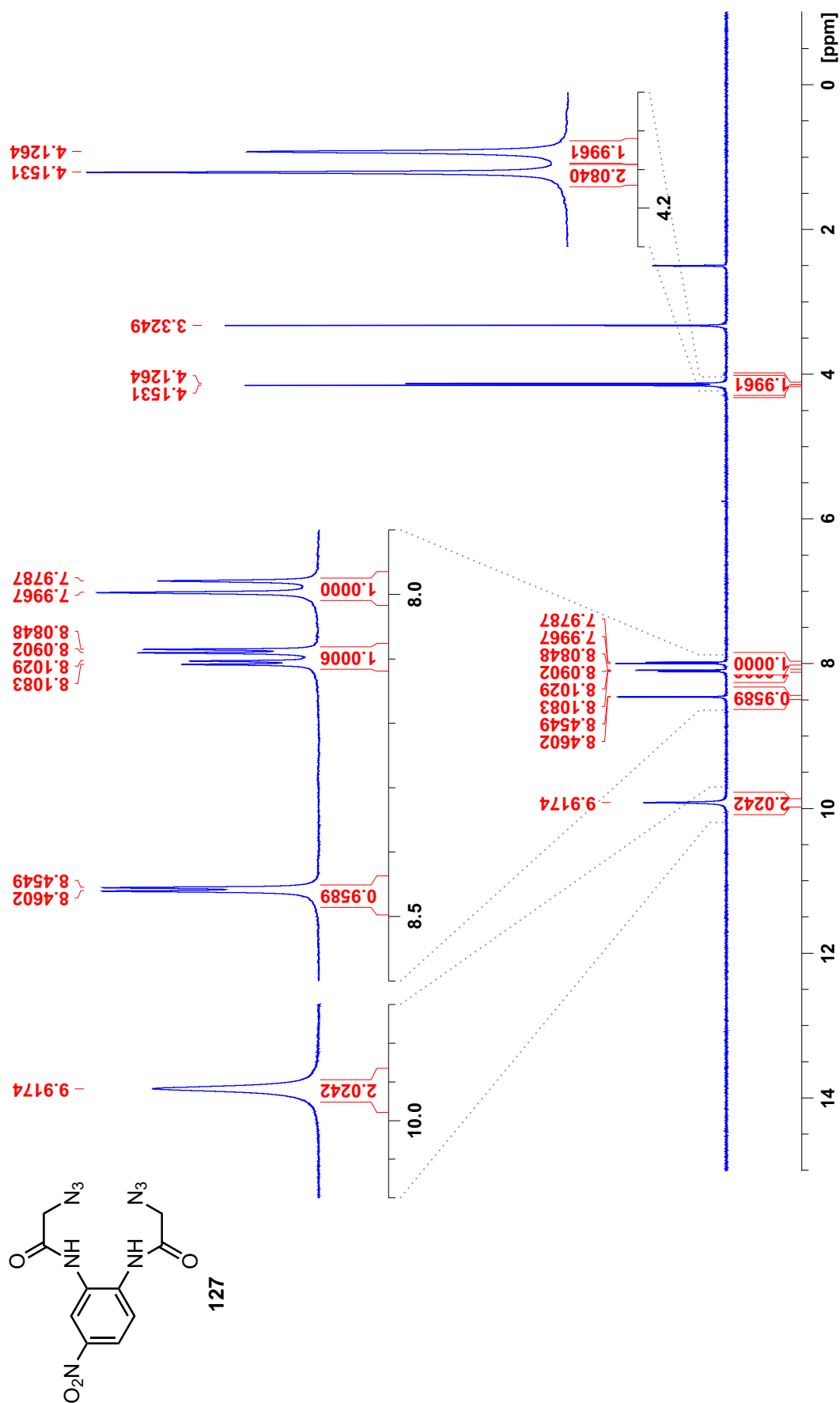


**Abb. D.42:** <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum von *N*-(2-Amino-5-nitrophenyl)-2-(*tert*-butyloxycarbonyl)aminoacetamid (**121**) bei 299.9 K in DMSO-d<sub>6</sub>.

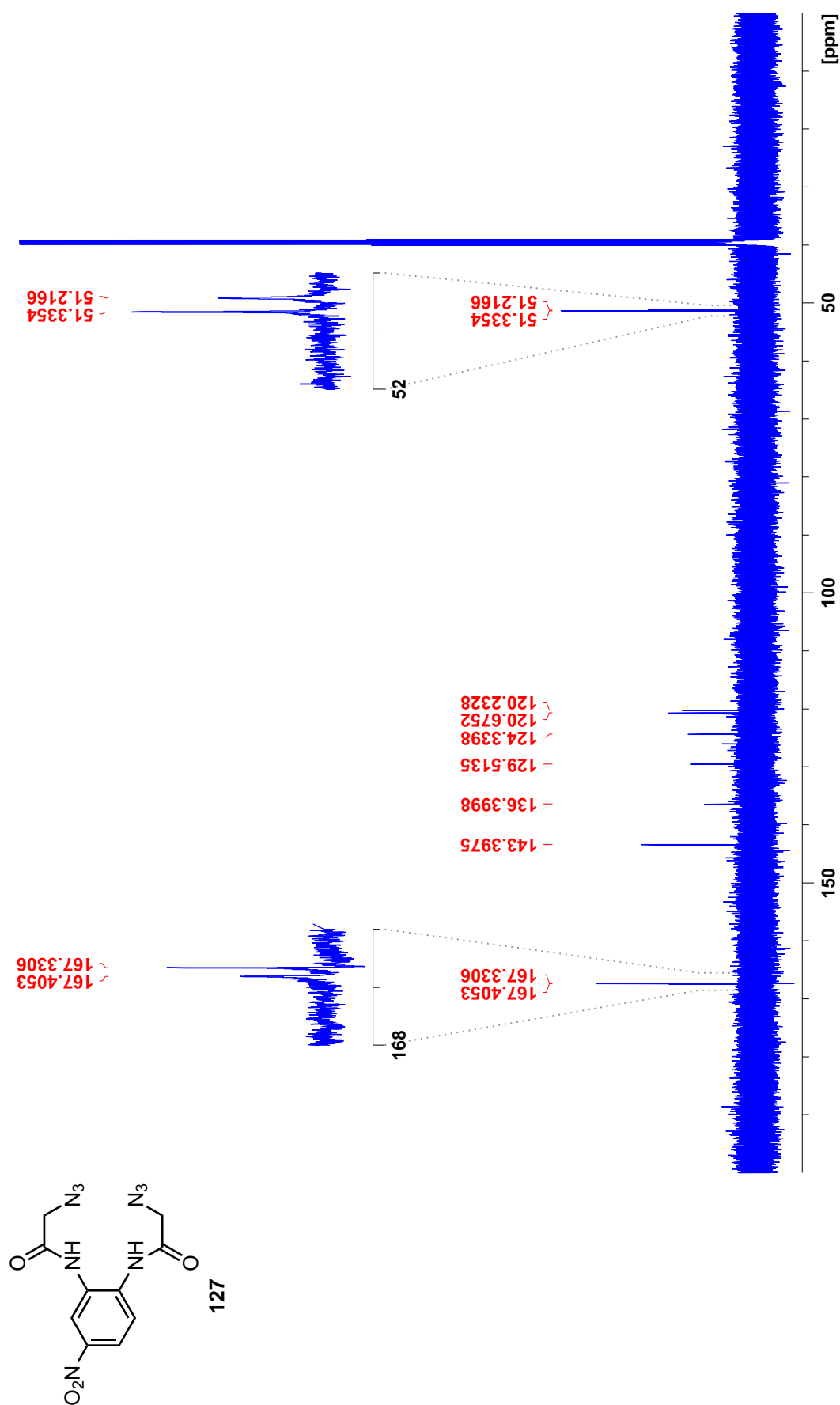


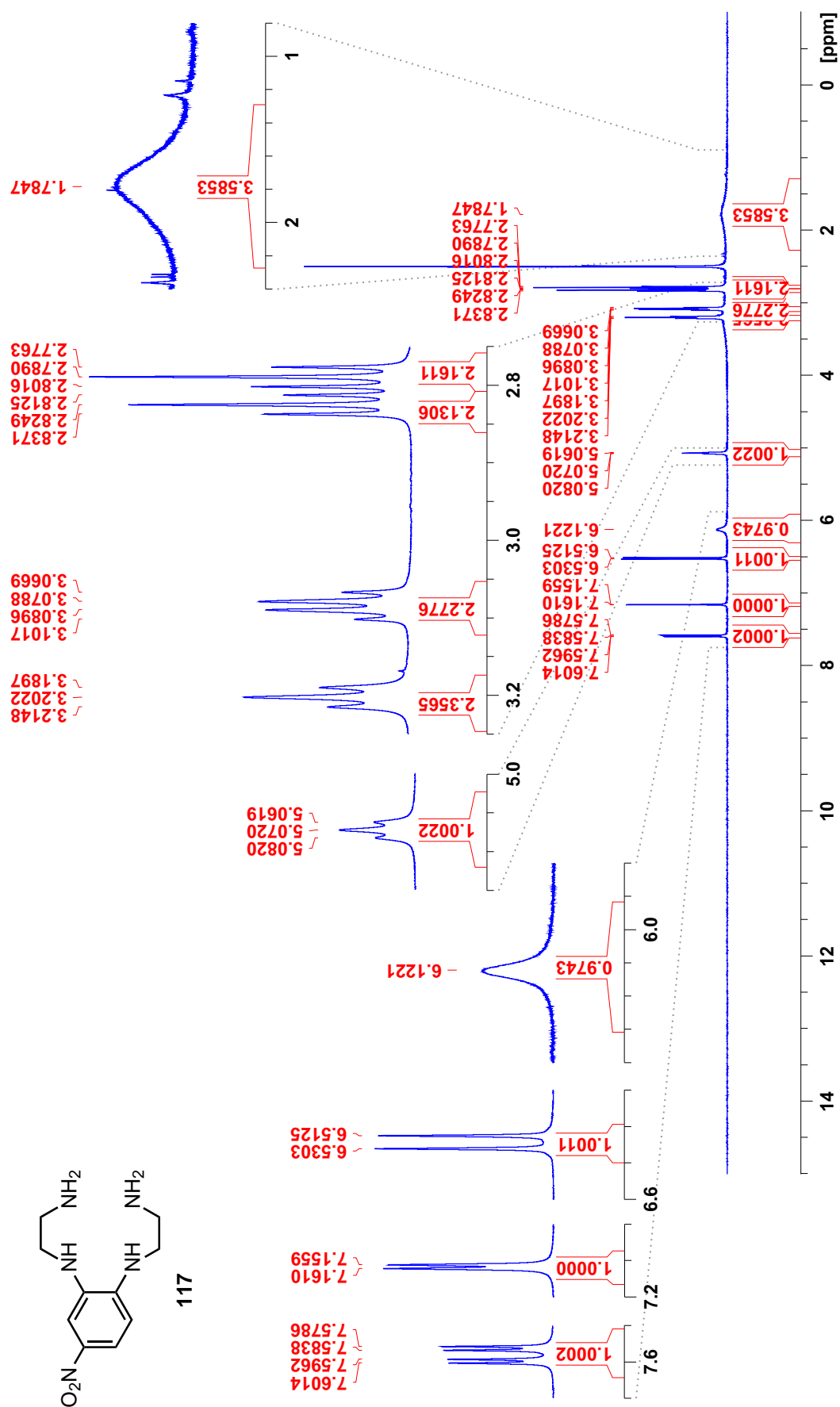


**Abb. D.44:**  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von *N*-[2-(2-chloracetylamino)-5-nitrophenyl]-2-(*tert*-butyloxycarbonyl)aminoacetamid (**246**) bei 300.0 K in DMSO- $\text{d}_6$ .



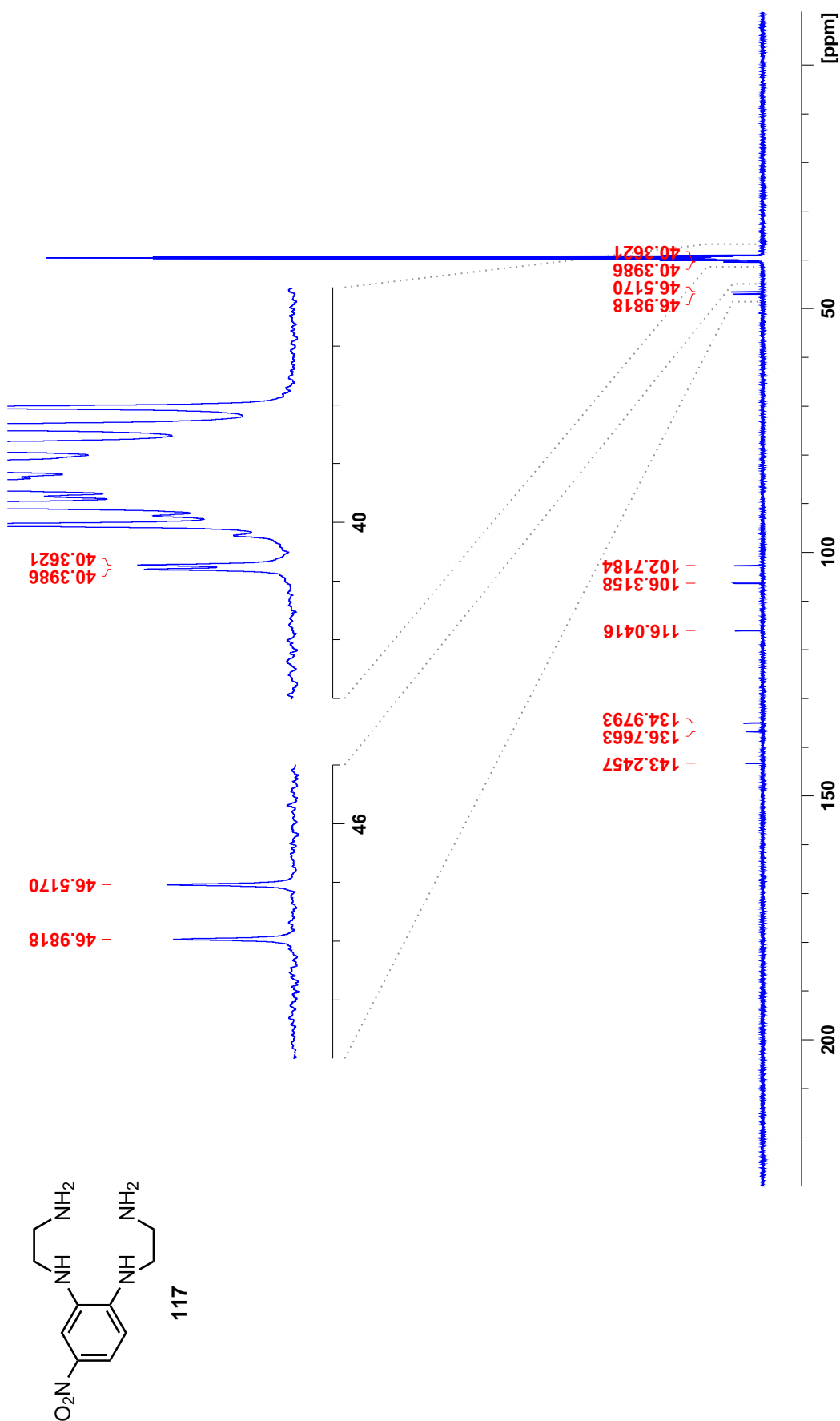
**Abb. D.45:**  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von  $N,N'$ -(4-Nitro-1,2-phenylen)bis(2-azidacetamid) (**127**) bei 298.0 K in  $\text{DMSO-d}_6$ .



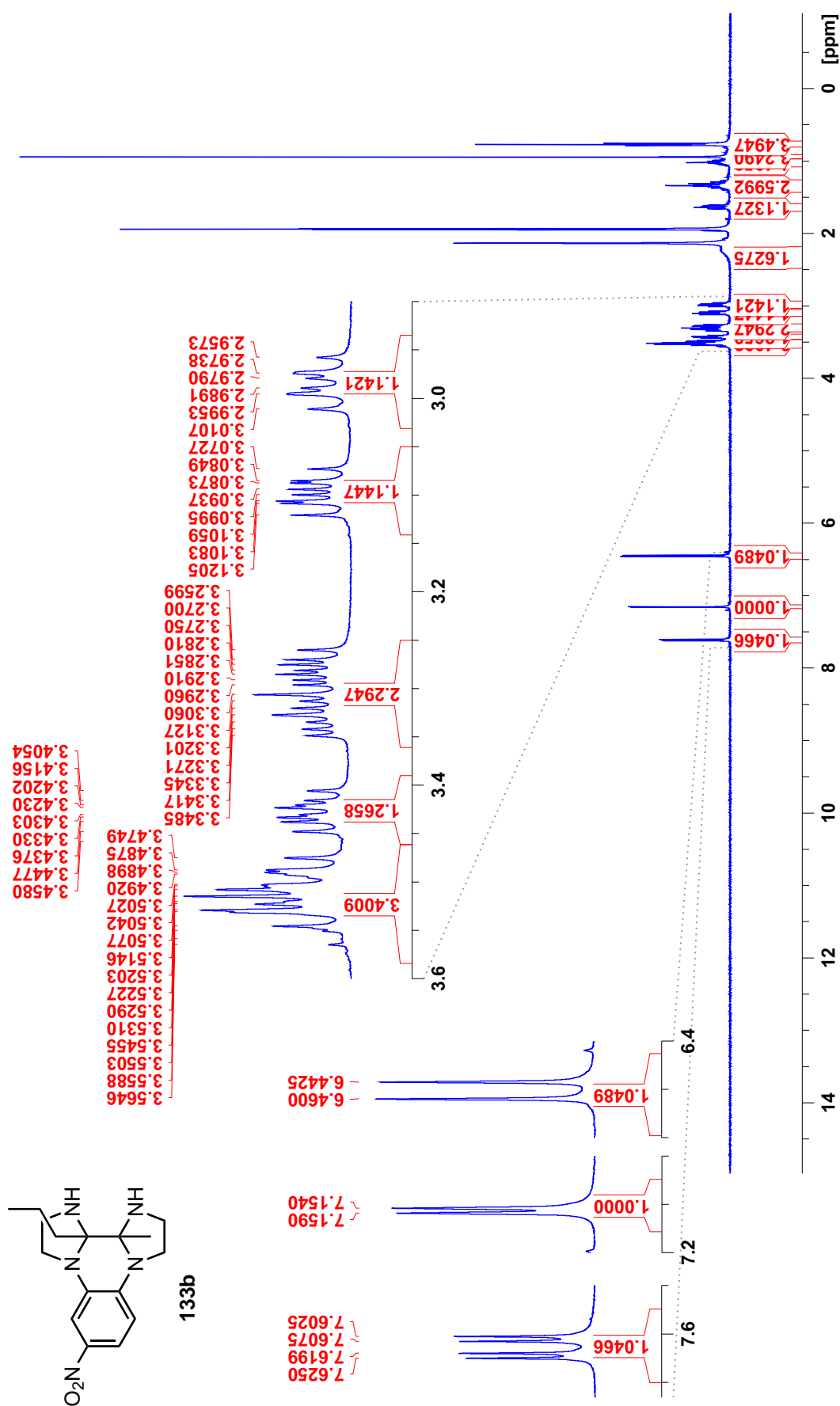


**Abb. D.47:** <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von  $N^1,N^{1'}$ -(4-Nitro-1,2-phenylen)bis(ethan-1,2-diamin) (**117**) bei 299.8 K in DMSO-d<sub>6</sub>.

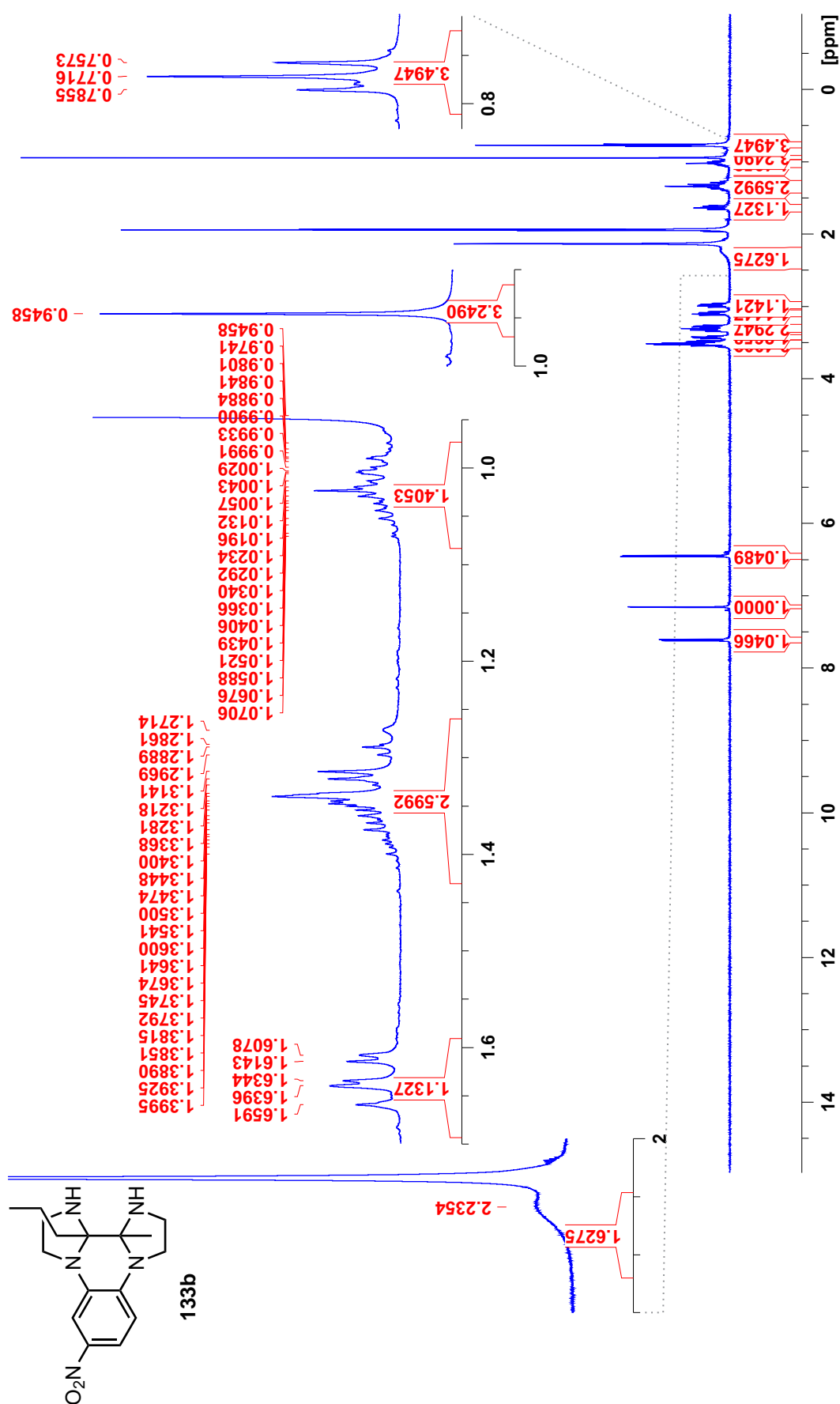




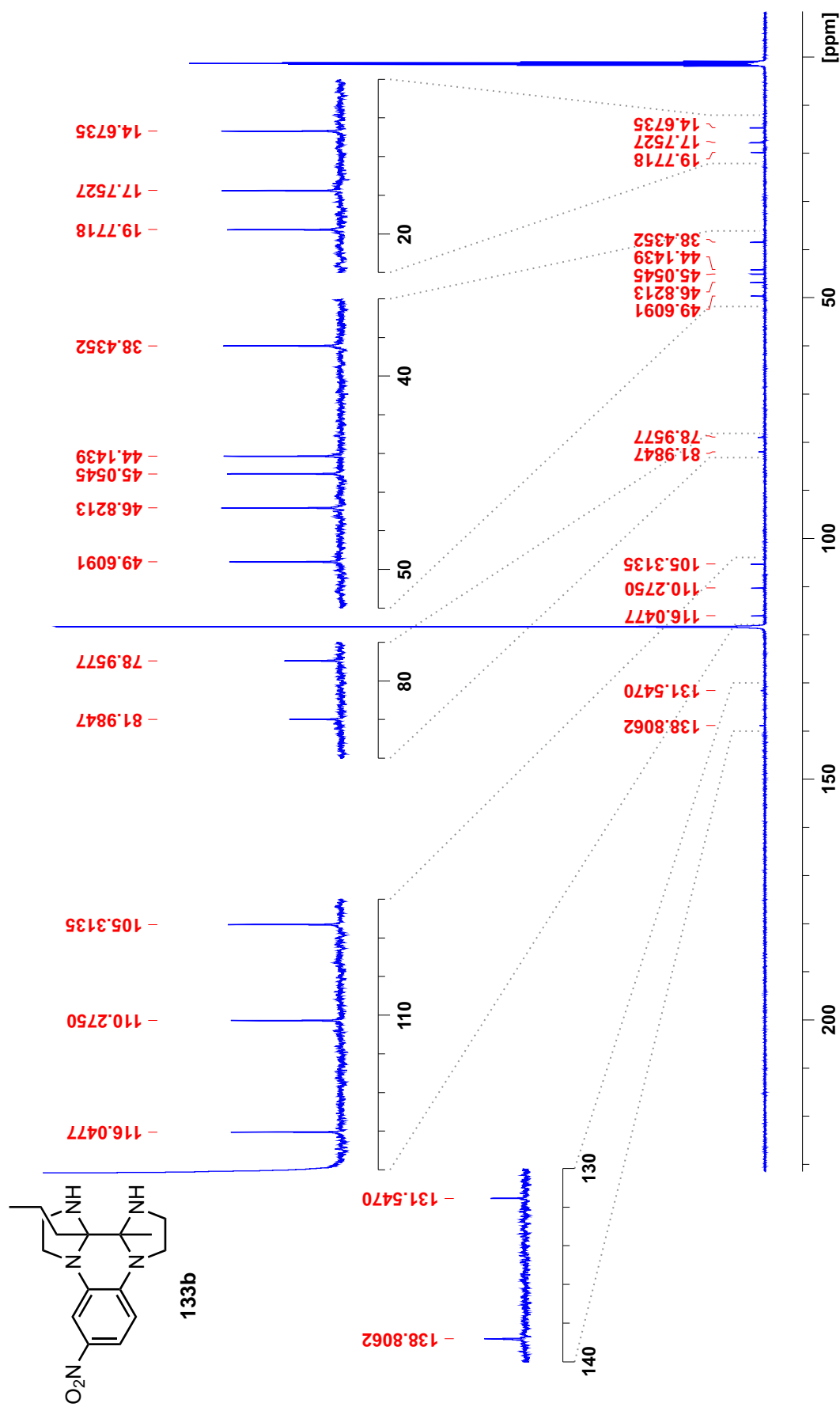
**Abb. D.48:** <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum von *N*<sup>1</sup>,*N*<sup>1'</sup>-(4-Nitro-1,2-phenylen)bis(ethan-1,2-diamin) (**117**) bei 299,8 K in DMSO-*d*<sub>6</sub>.



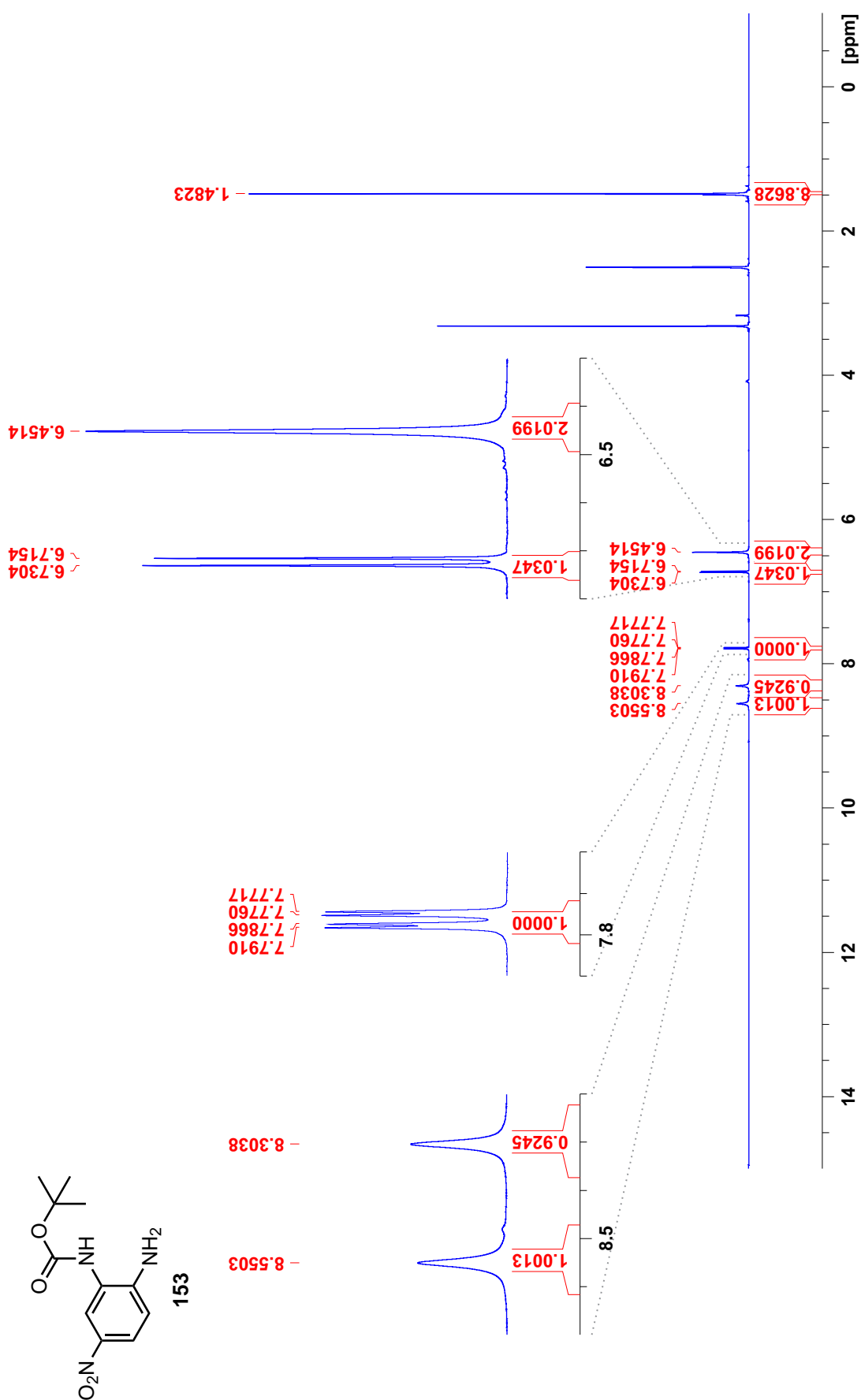
**Abb. D.49:**  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von 12a-Methyl-6-nitro-12b-propyl-1,2,3,10,11,12,12a,12b-octahydrodiimidazo[1,2-*a*:2',1'-*c*]chinoxalin (**133b**) bei 299.9 K in  $\text{DMSO-}d_6$ .



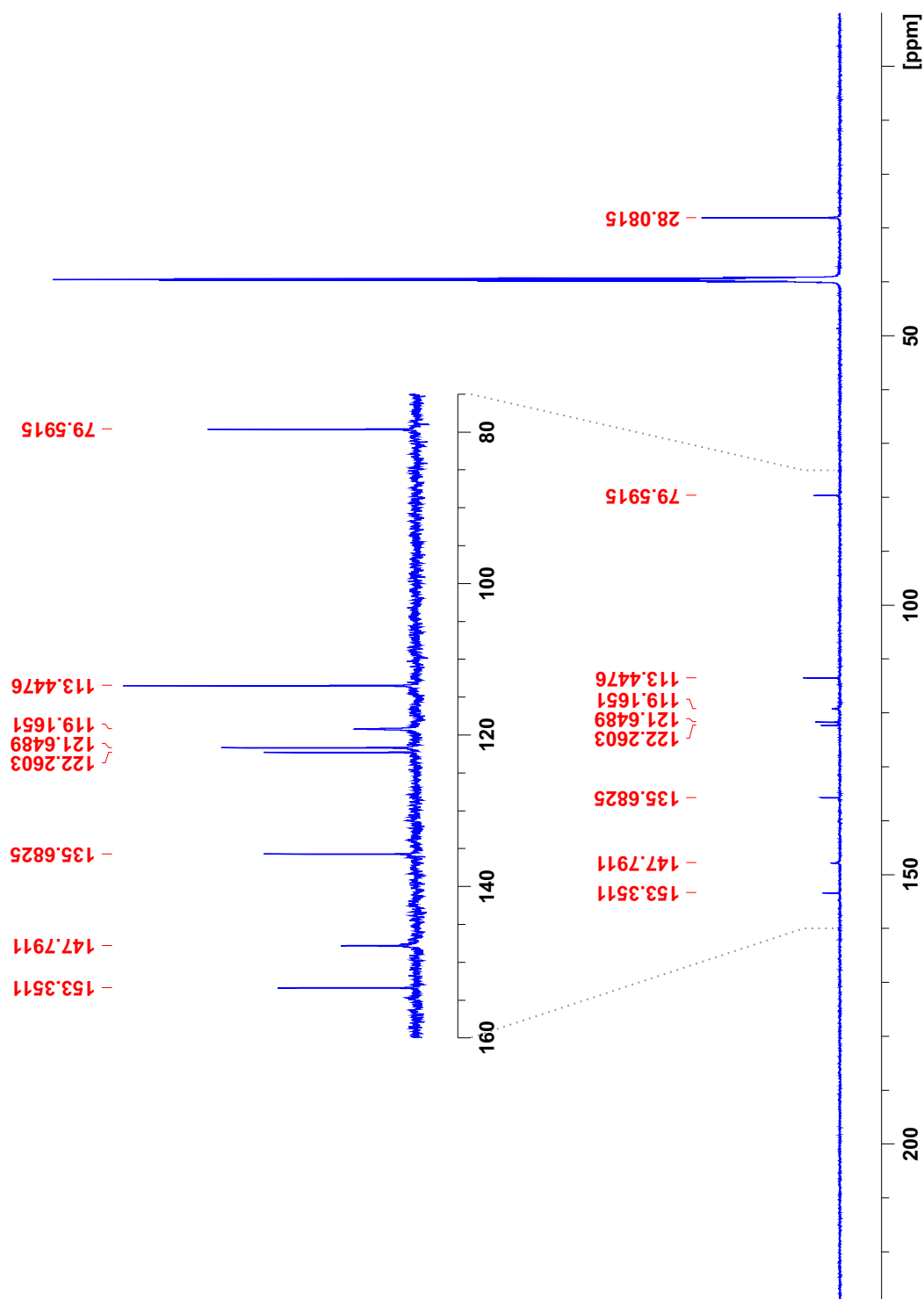
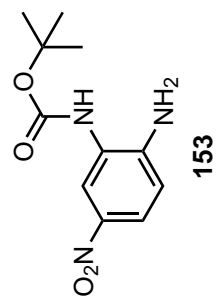
**Abb. D.50:**  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von 12a-Methyl-6-nitro-12b-propyl-1,2,3,10,11,12,12a,12b-octahydrodiimidazo[1,2-*a*:2',1'-*c*]chinoxalin (**133b**) bei 299.9 K in DMSO- $d_6$ .



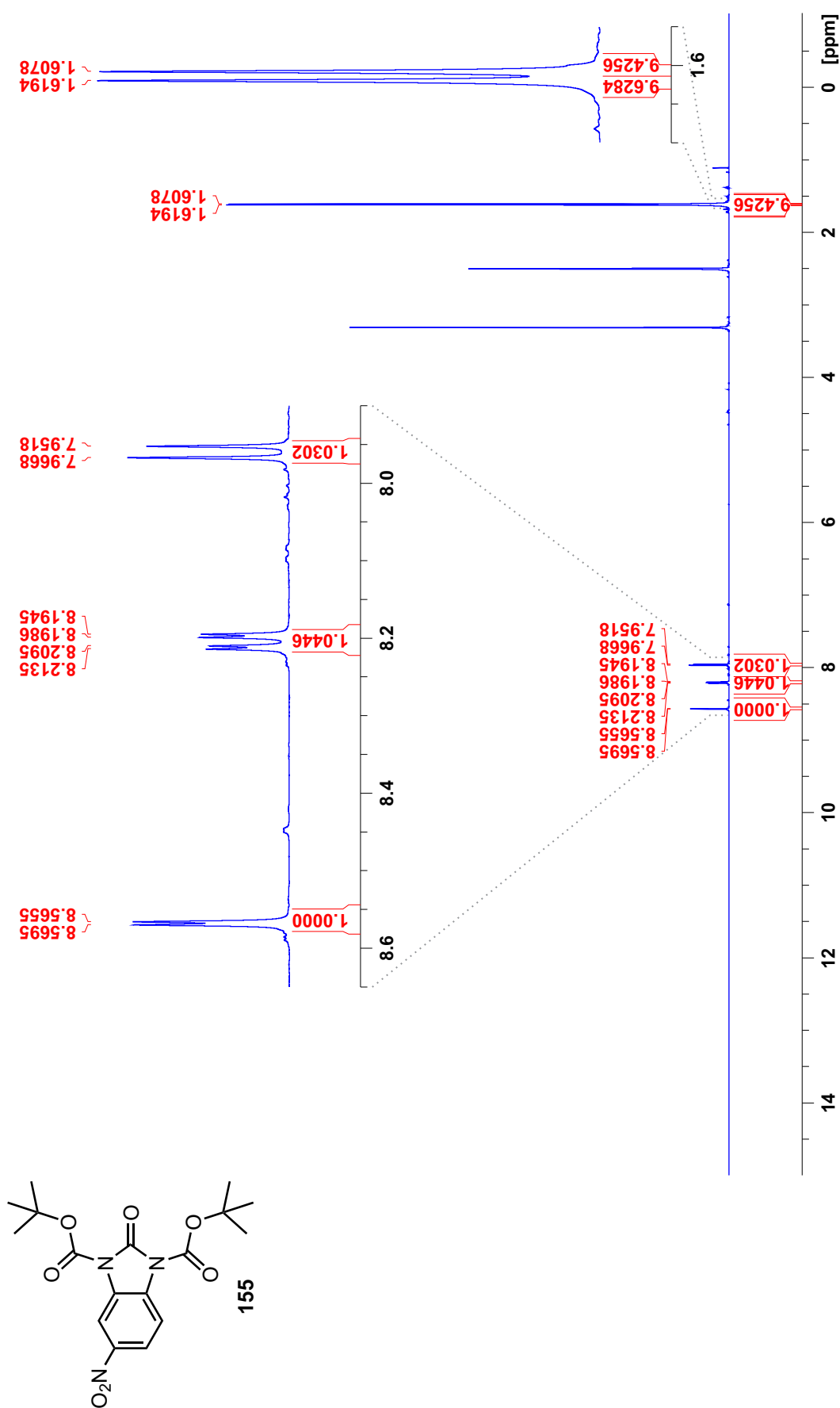
**Abb. D.51:** <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum von 12a-Methyl-6-nitro-12b-propyl-1,2,3,10,11,12,12a,12b-octahydrodiimidazo[1,2-*a*:2',1'-*c*]chinoxalin (**133b**) bei 299.9 K in DMSO-d<sub>6</sub>.

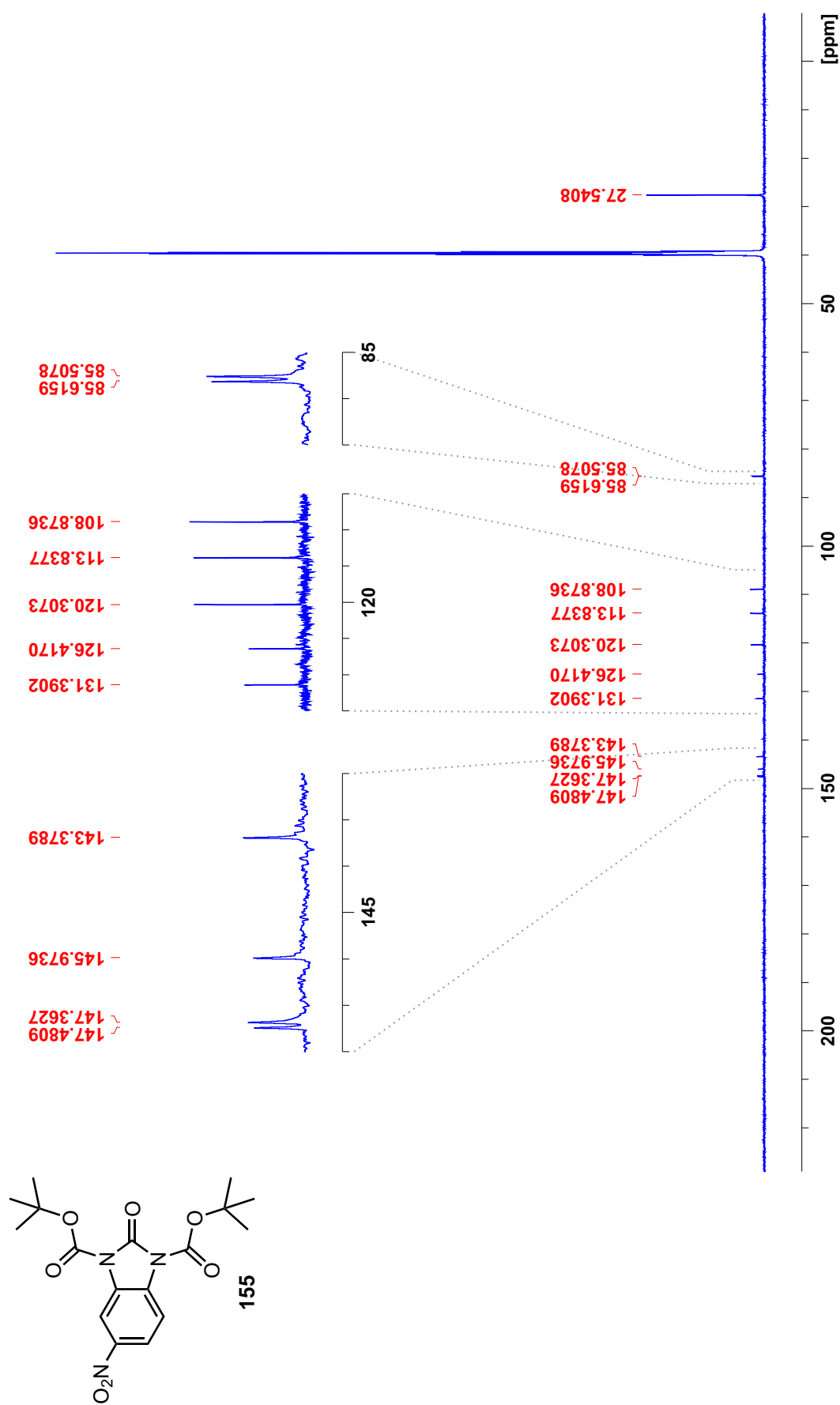


**Abb. D.52:**  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von  $N^2$ -(*tert*-butyloxycarbonyl)-4-nitro-1,2-phenyldiamin (**153**) bei 300.0 K in  $\text{DMSO}-d_6$ .



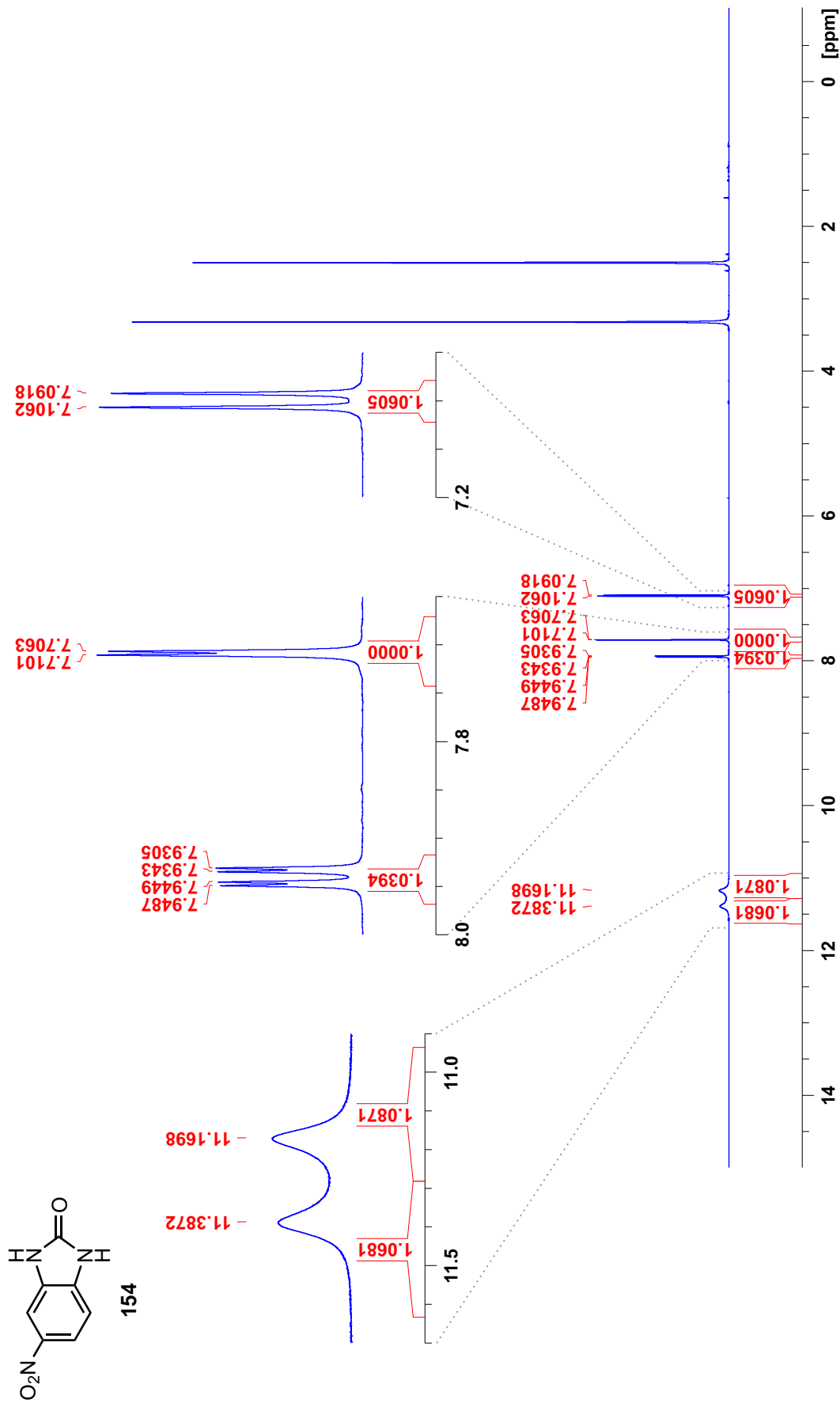
**Abb. D.53:**  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von  $N^2$ -(*tert*-butyloxycarbonyl)-4-nitro-1,2-phenyldiamin (**153**) bei 300.0 K in  $\text{DMSO-}d_6$ .



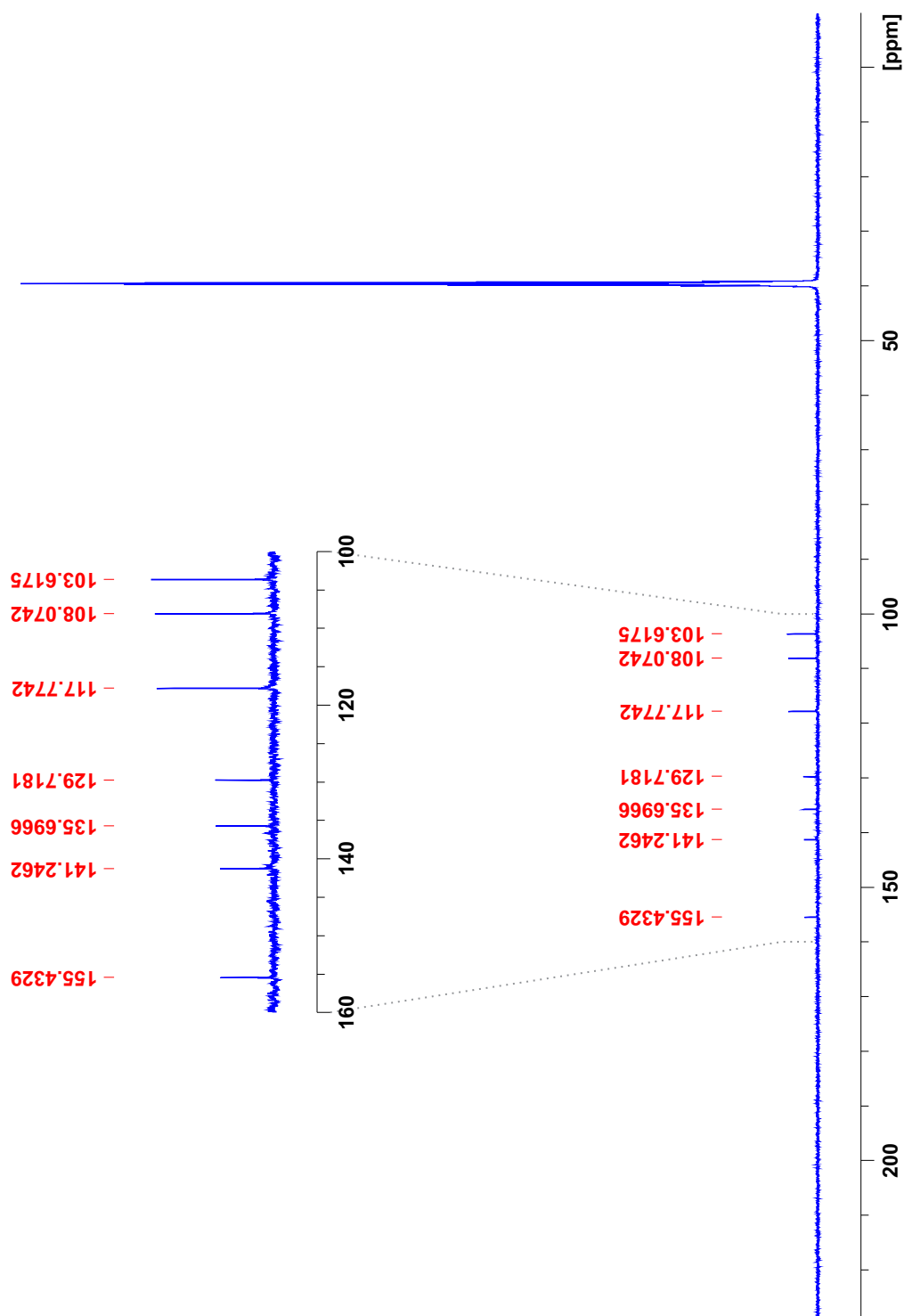
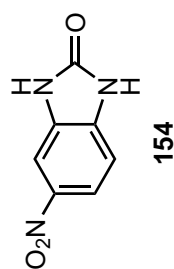


**Abb. D.55:**  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von 5-Nitro-1,3-di(*tert*-butoxycarbonyl)-2-*H*-benzo[*d*]imidazol-2-on (**155**) bei 300.0 K in  $\text{DMSO-}d_6$ .

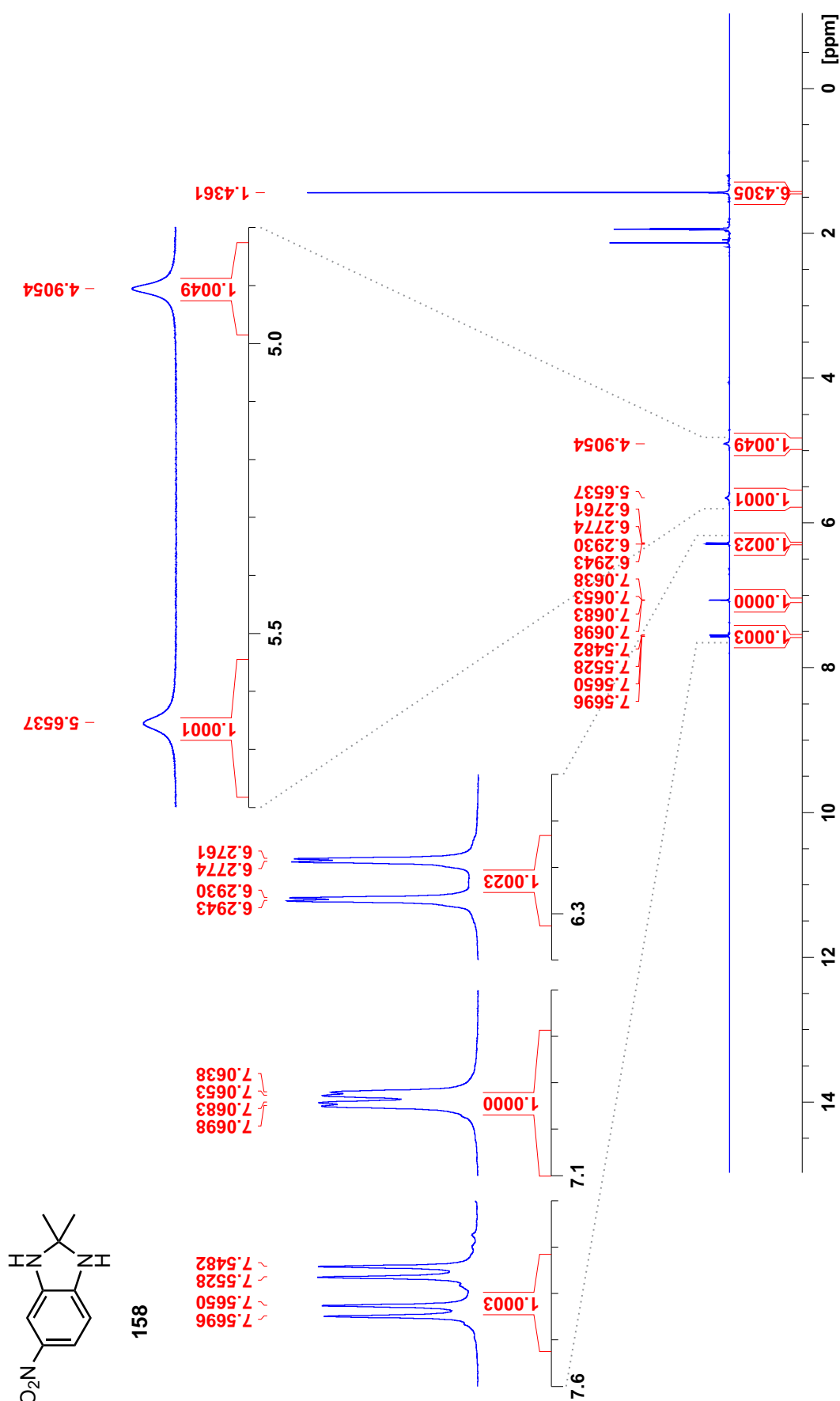




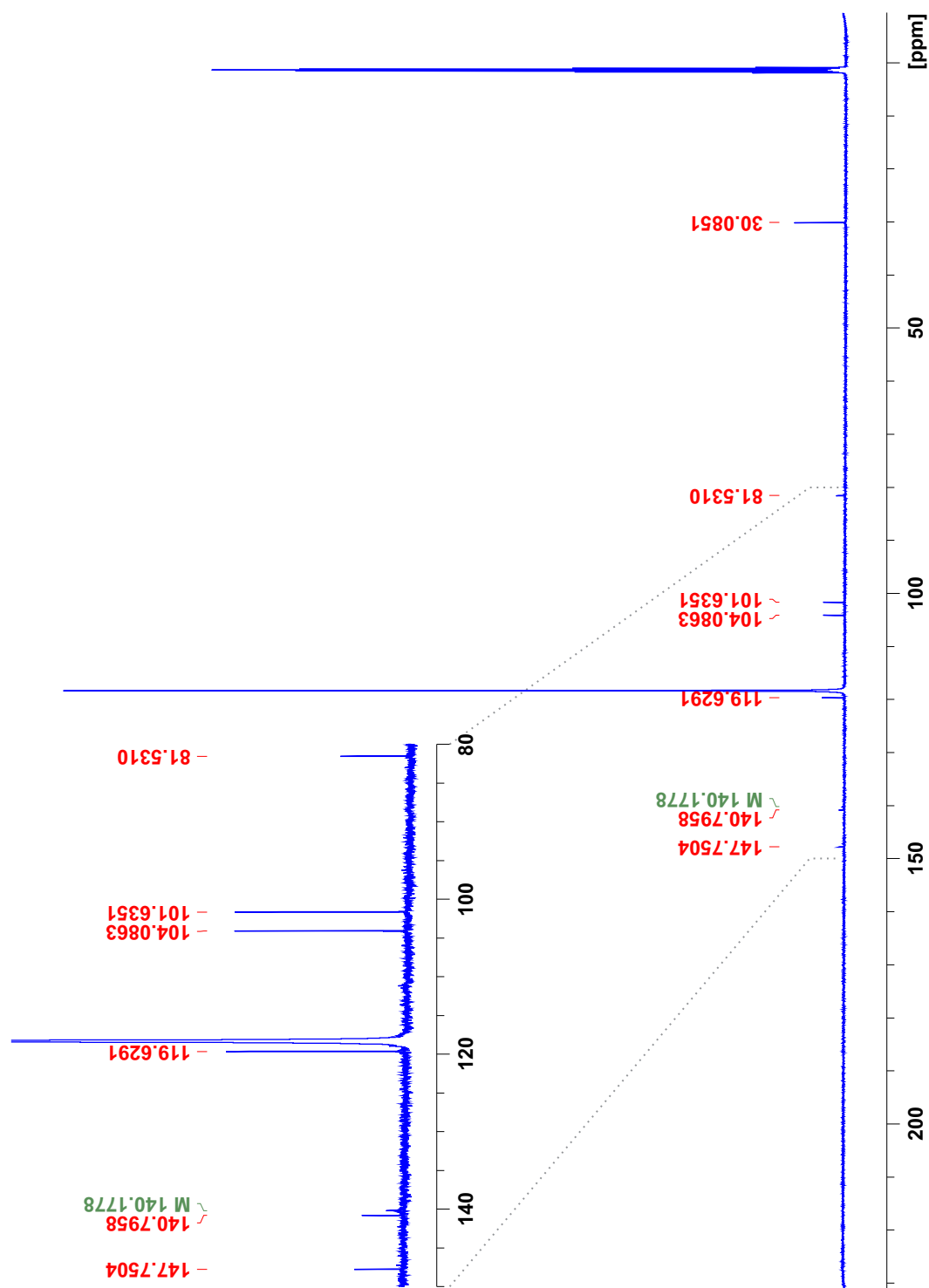
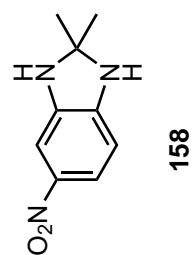
**Abb. D.56:**  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von 5-Nitro-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on (**154**) bei 300.0 K in  $\text{DMSO-}d_6$ .



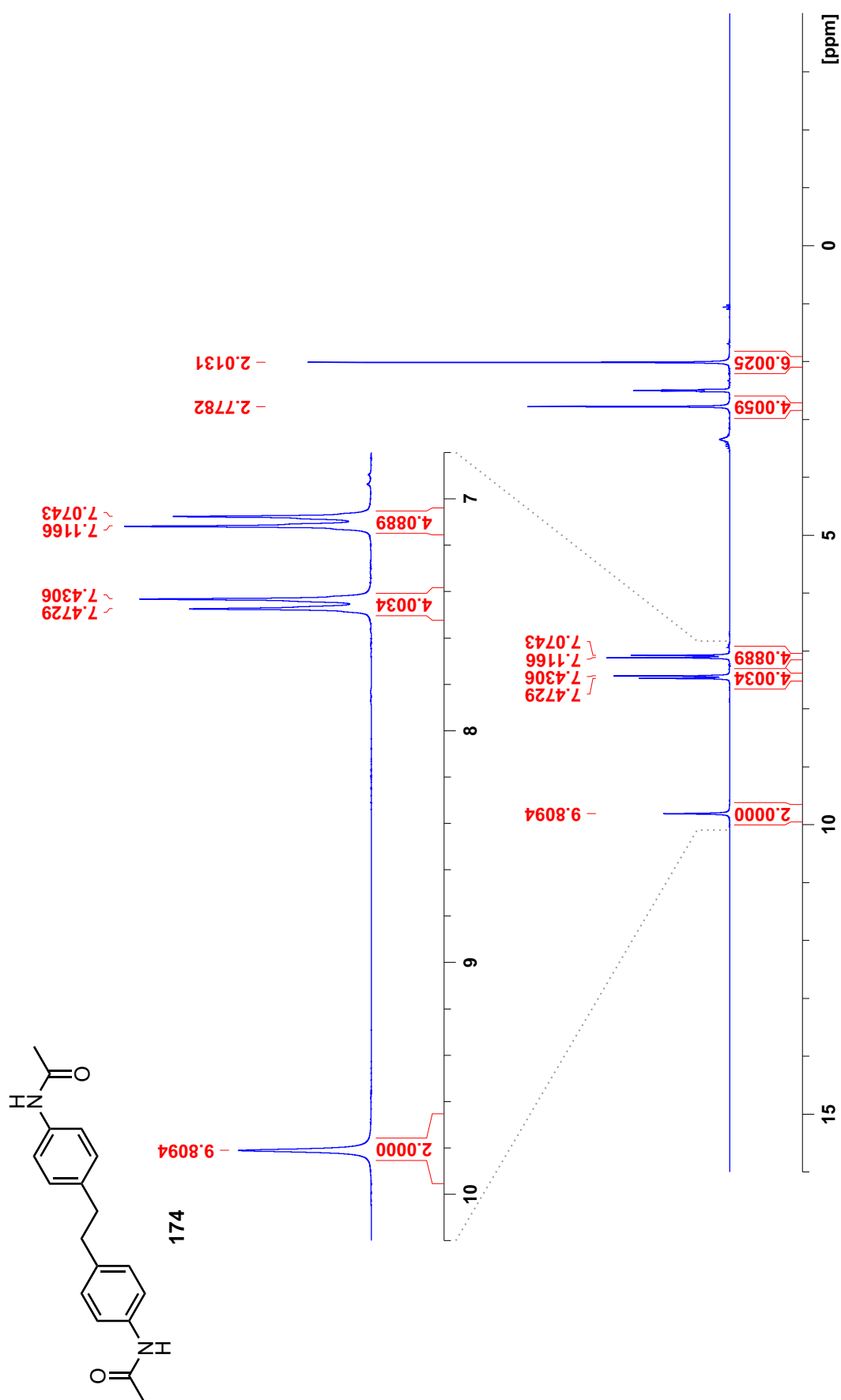
**Abb. D.57:**  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von 5-Nitro-1,3-dihydro-2*H*-benzo[*d*]imidazol-2-on (**154**) bei 300.0 K in  $\text{DMSO-}d_6$ .

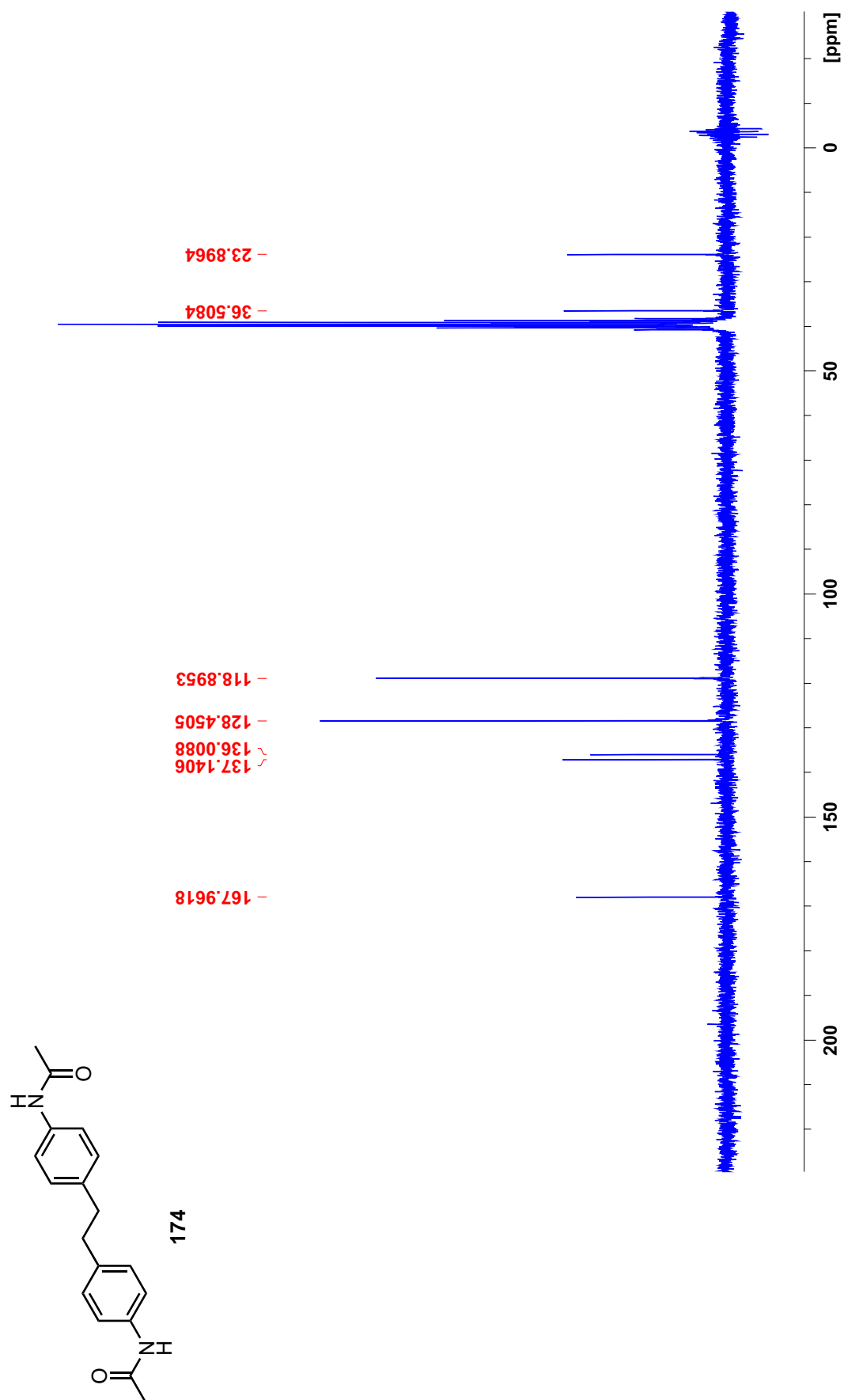


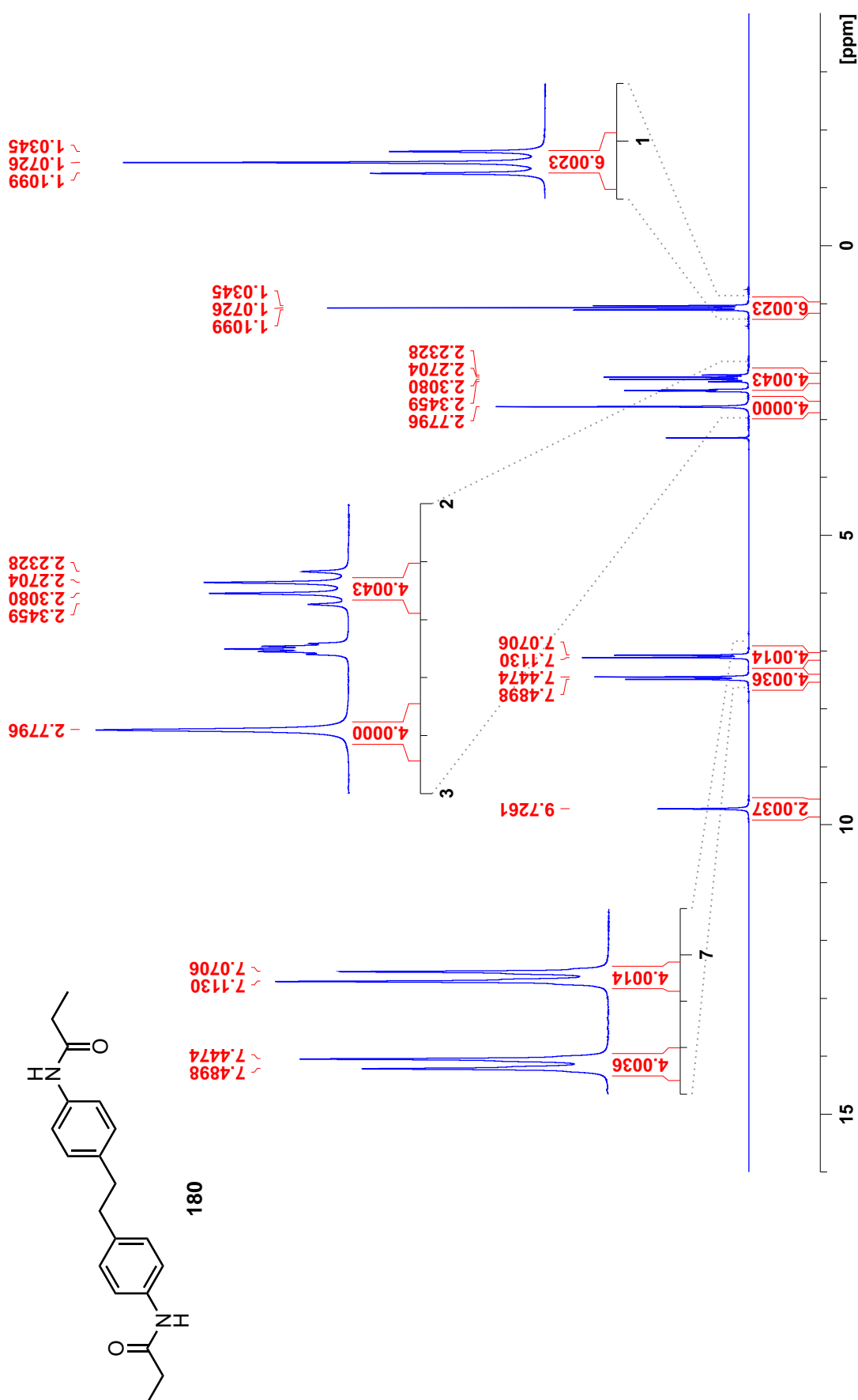
**Abb. D.58:** <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von 2,2-Dimethyl-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol (**158**) bei 299.8 K in CD<sub>3</sub>CN.



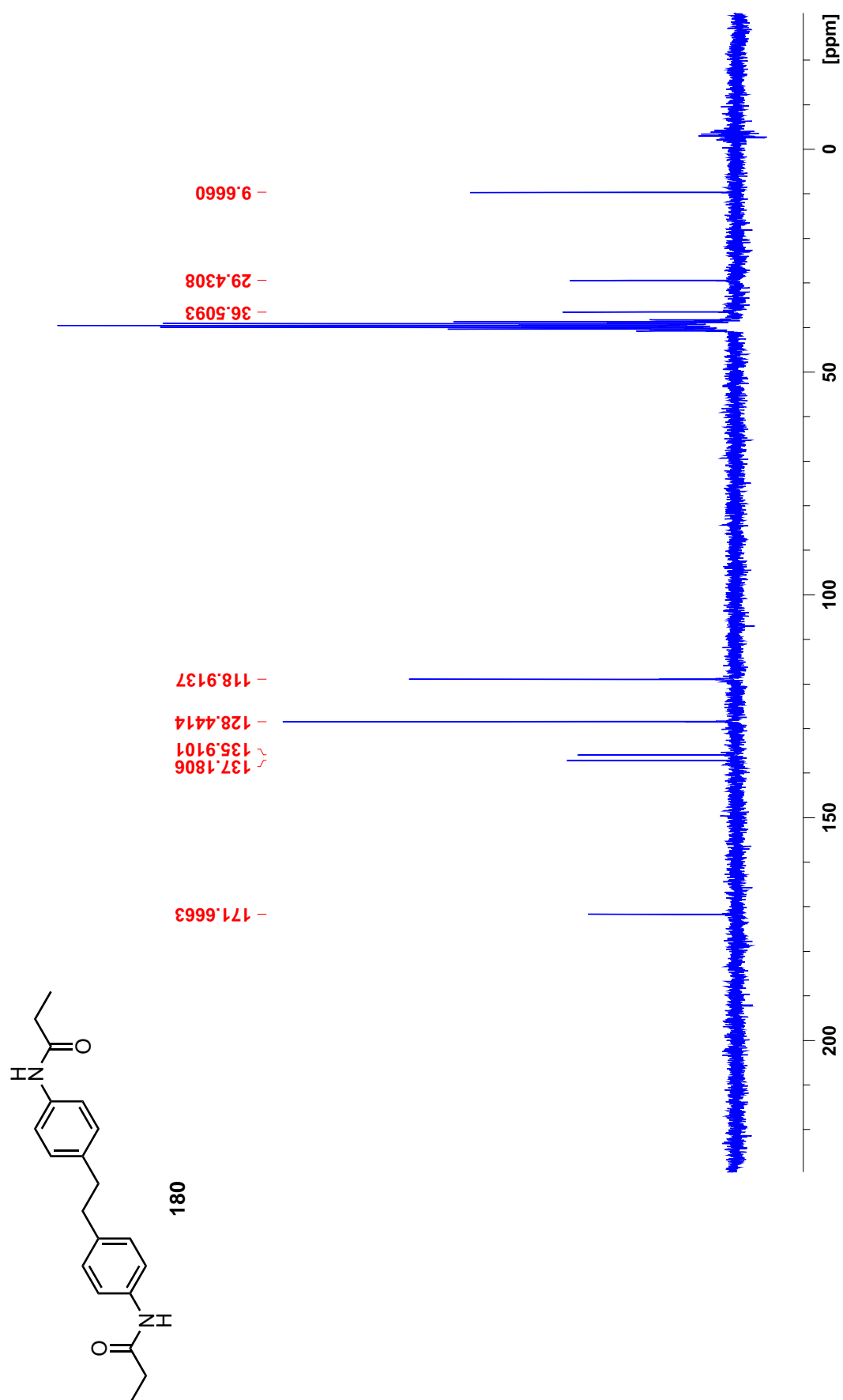
**Abb. D.59:** <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum von 2,2-Dimethyl-1,3-dihydro-2*H*-benzo[*d*]imidazol (**158**) bei 299,8 K in CD<sub>3</sub>CN.





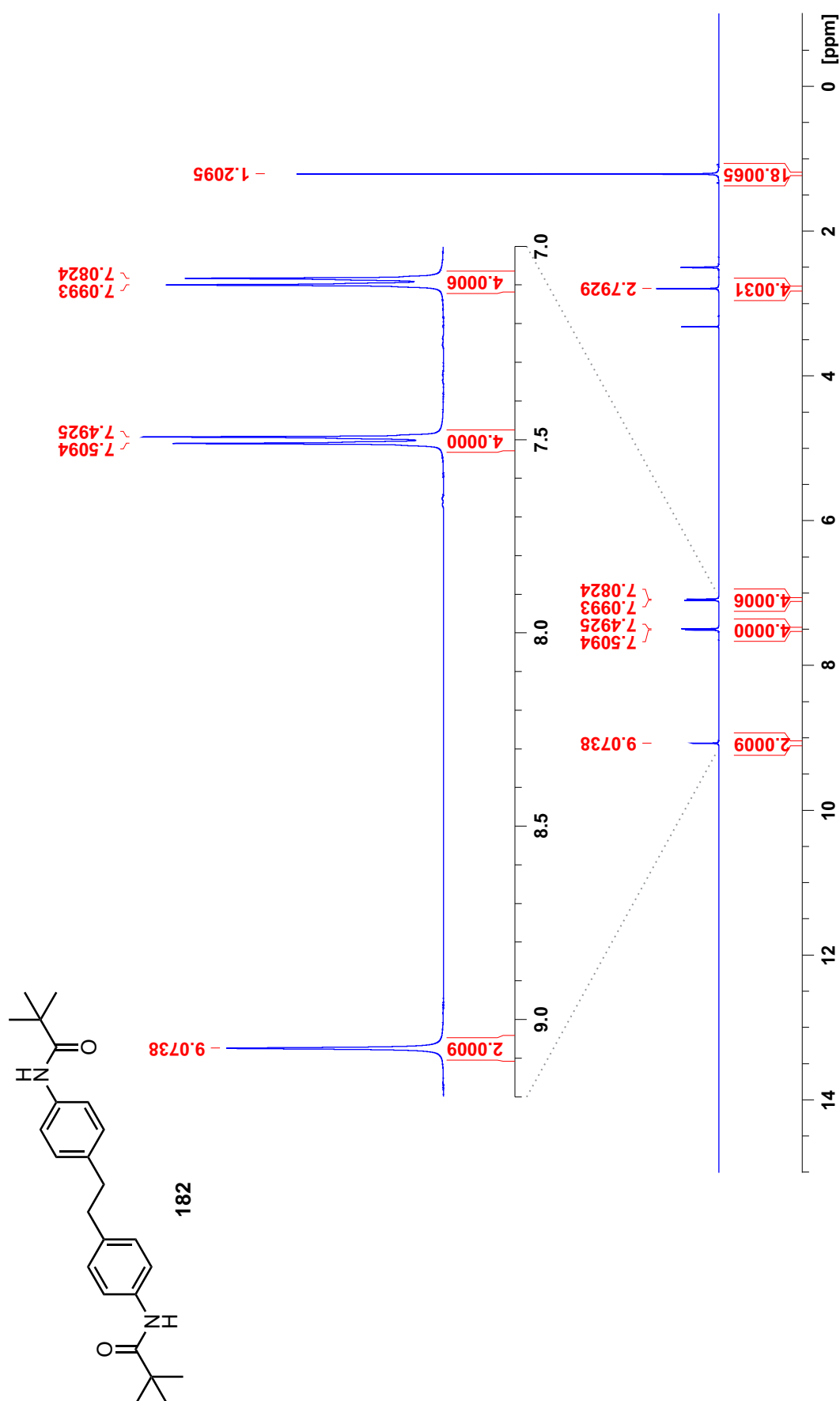


**Abb. D.62:** <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von *N,N'*-[Ethan-1,2-diylbis(4,1-phenylen)]dipropionamid (**180**) bei 300.0 K in DMSO-d<sub>6</sub>.

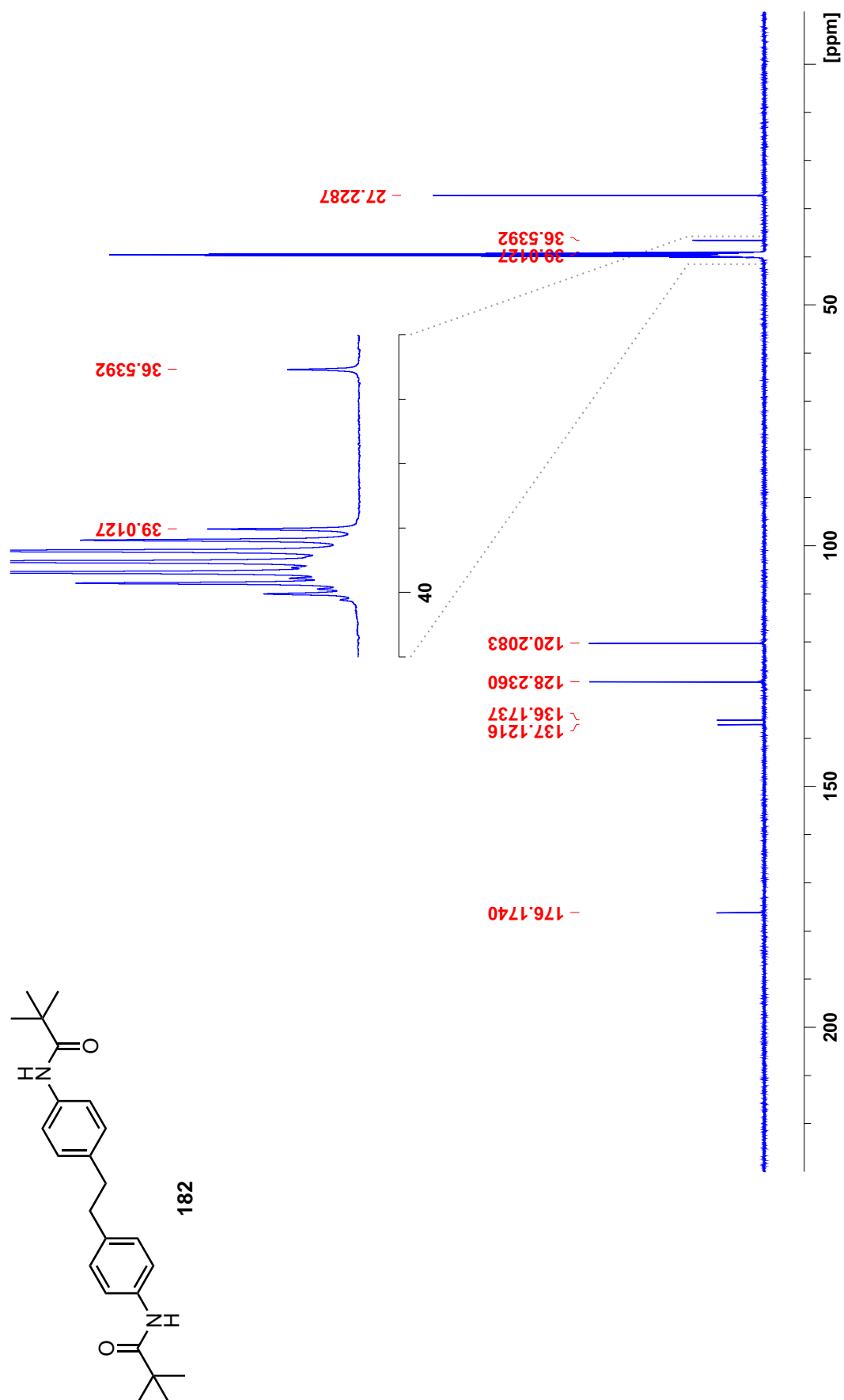


**Abb. D.63:**  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von  $N,N'$ -[Ethan-1,2-diylbis(4,1-phenylene)]dipropionamid (**180**) bei 300.0 K in DMSO- $d_6$ .





**Abb. D.64:** <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von *N,N'*-[Ethan-1,2-diylbis(4,1-phenylen)]dipivalamid (**182**) bei 300.1 K in DMSO-d<sub>6</sub>.



**Abb. D.65:** <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum von *N,N'*-[Ethan-1,2-diylbis(4,1-phenylen)]dipivalamid (**182**) bei 300.1 K in DMSO-d<sub>6</sub>.

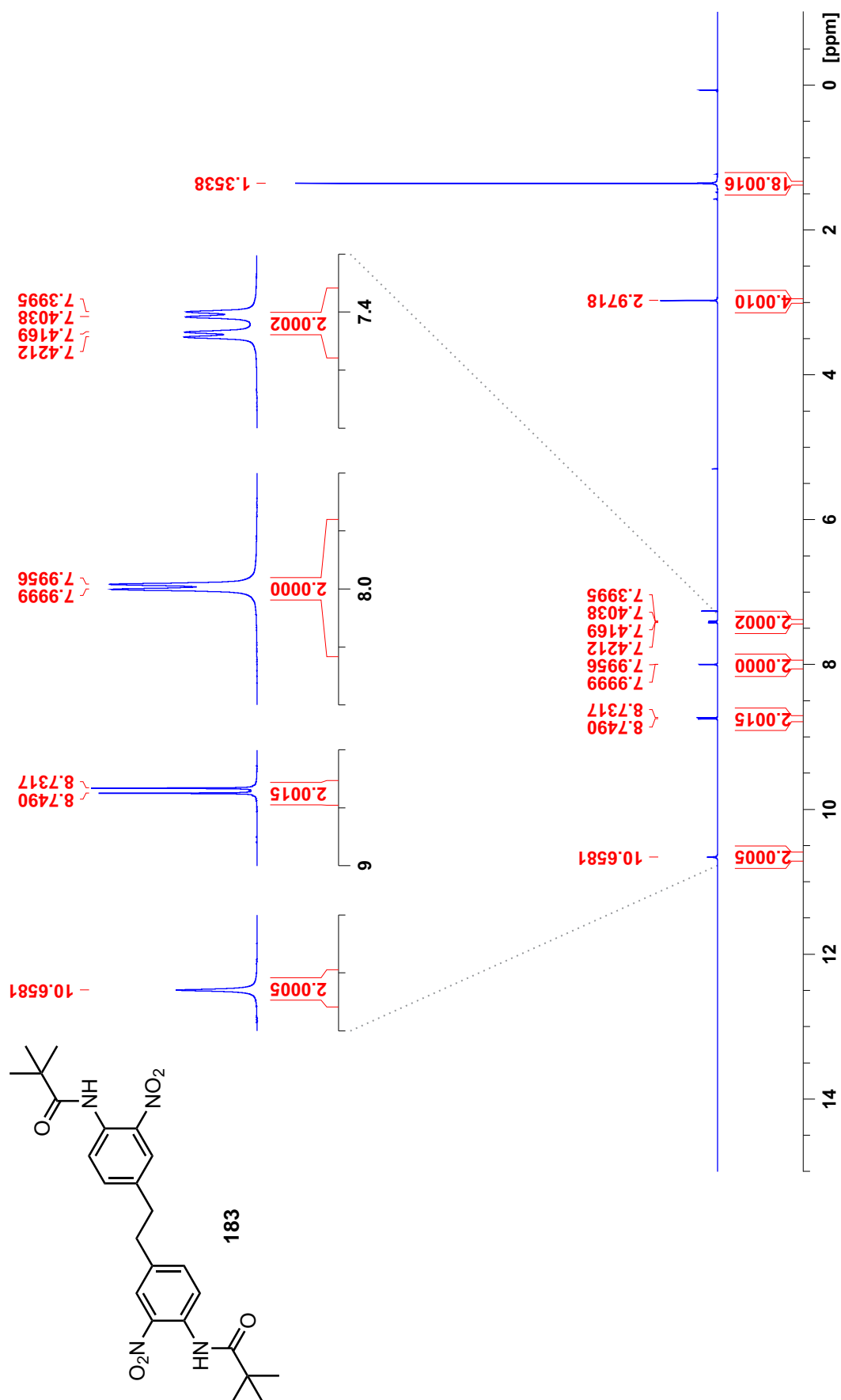
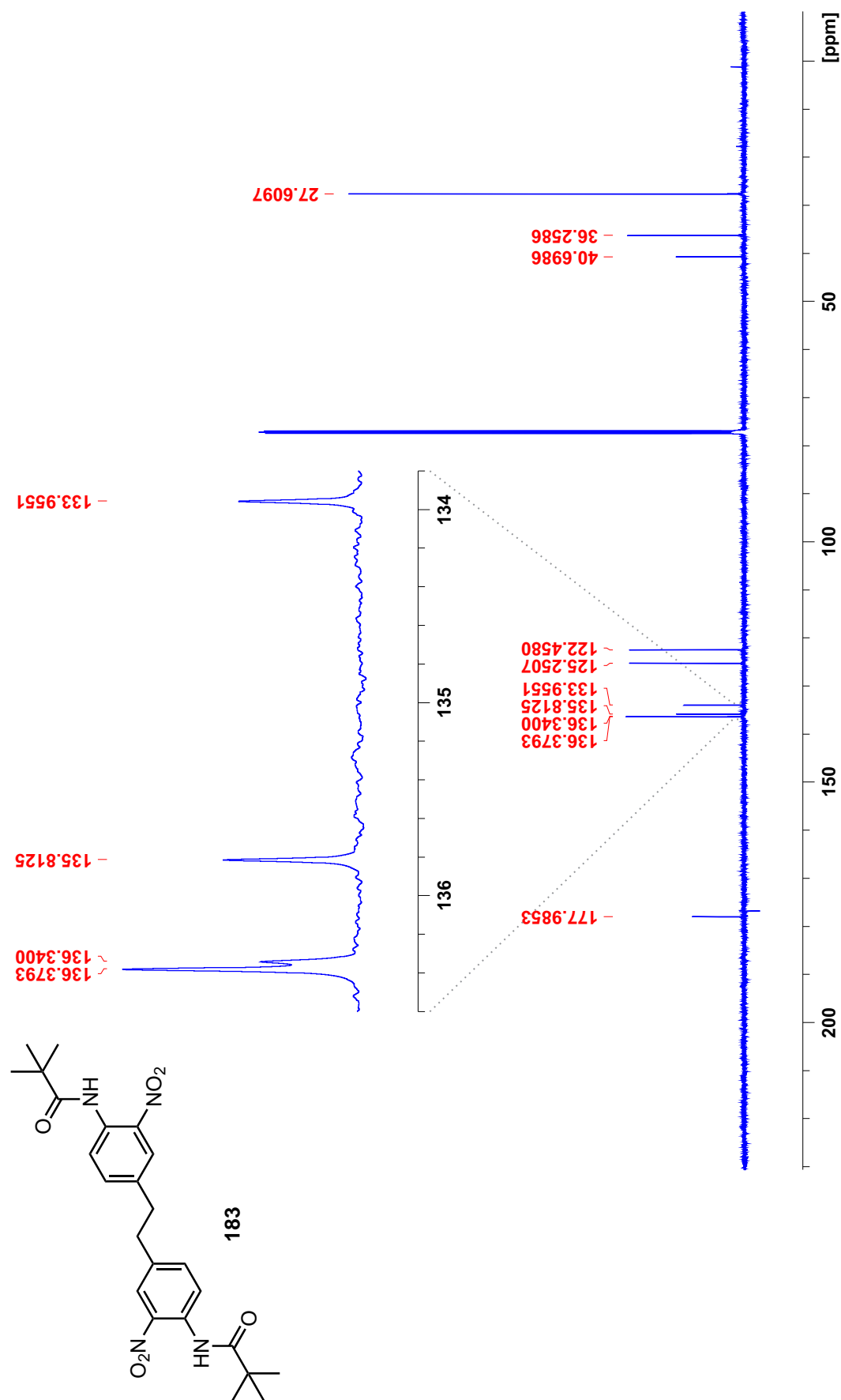
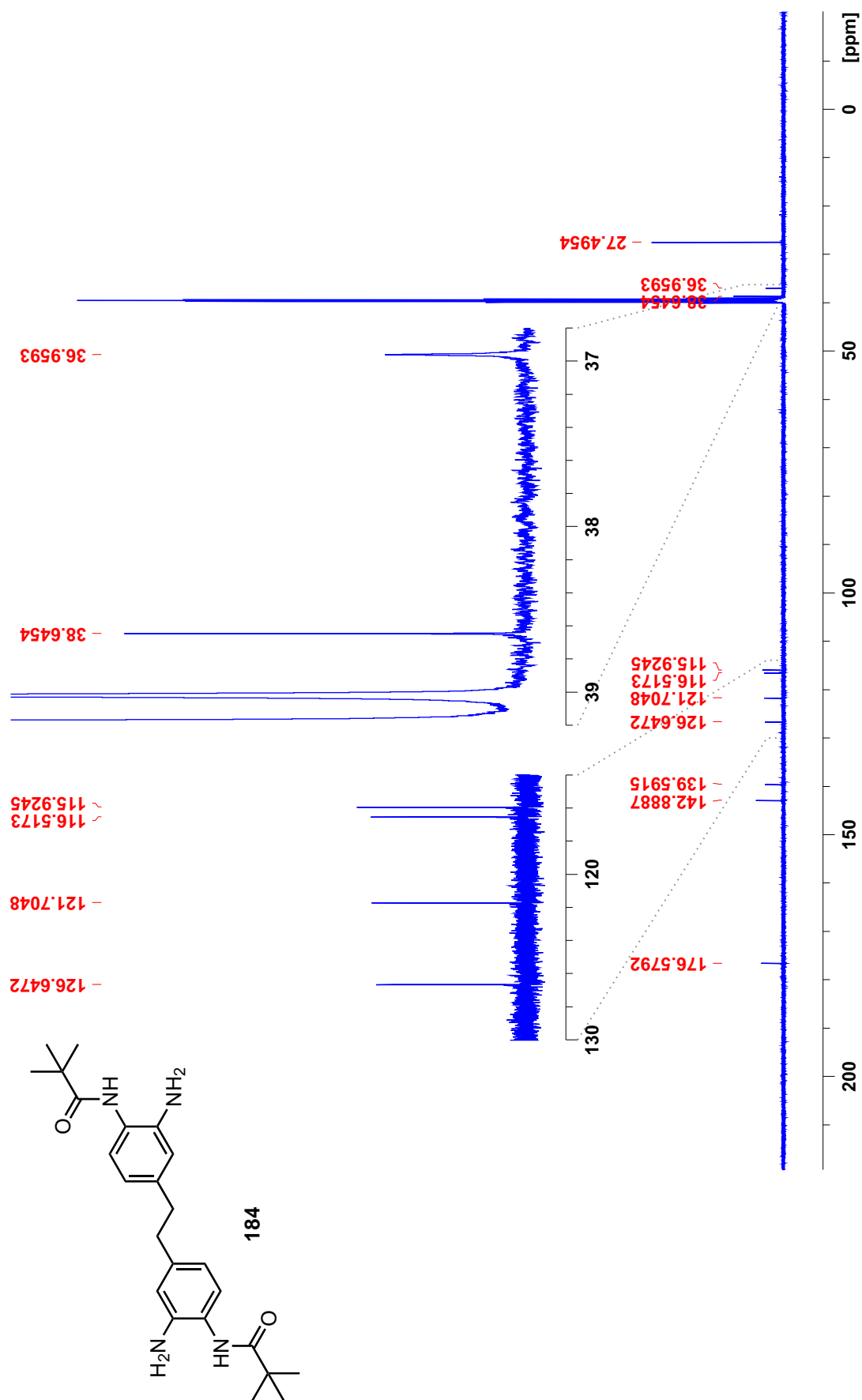


Abb. D.66: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von *N,N'*-[Ethan-1,2-diylbis(2-nitro-4,1-phenylen)]dipivalamid (183) bei 300.1 K in CDCl<sub>3</sub>.

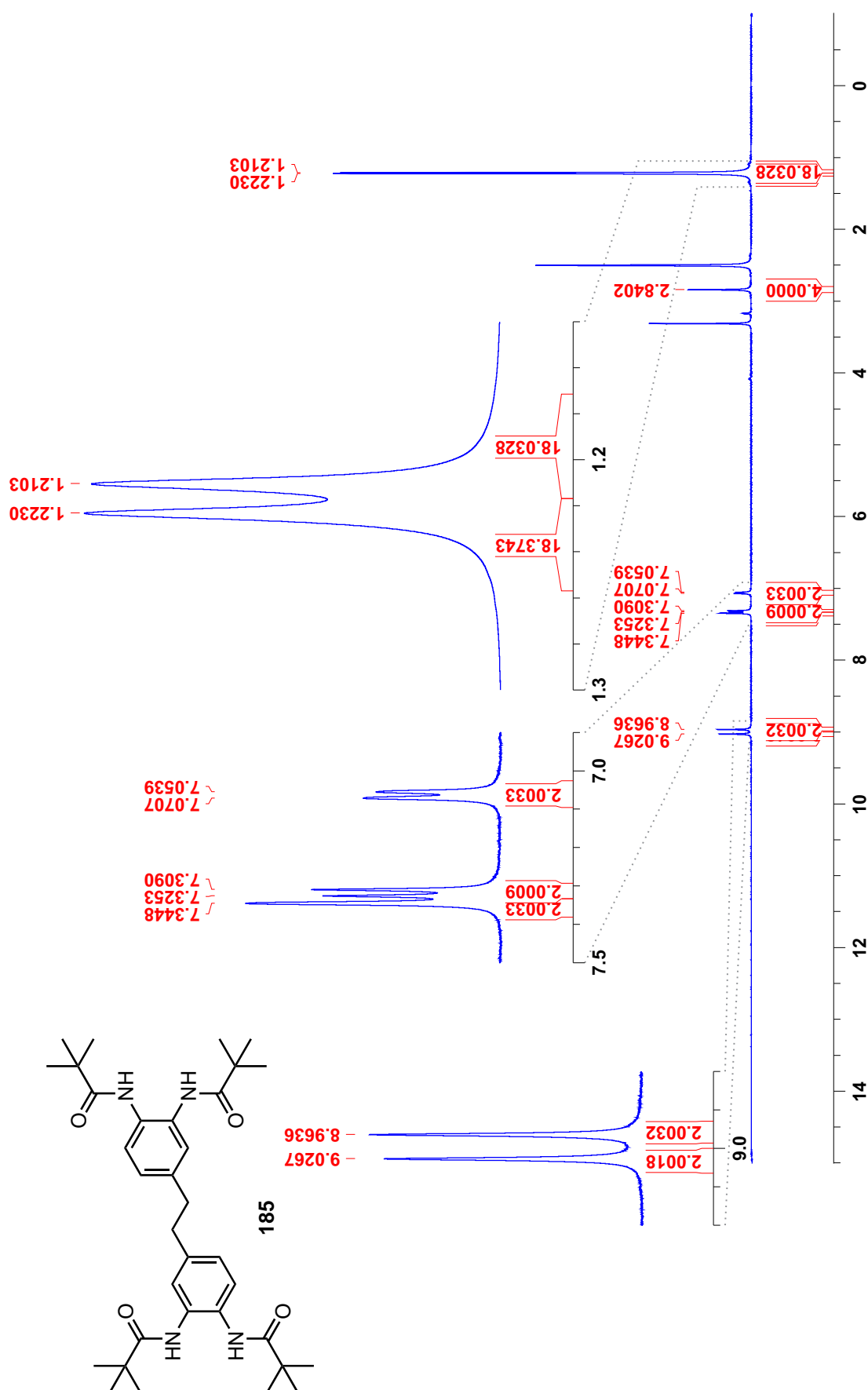


**Abb. D.67:** <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum von  $N,N'$ -[Ethan-1,2-diylbis(2-nitro-4,1-phenylene)]dipivalamid (**183**) bei 299.8 K in CDCl<sub>3</sub>.

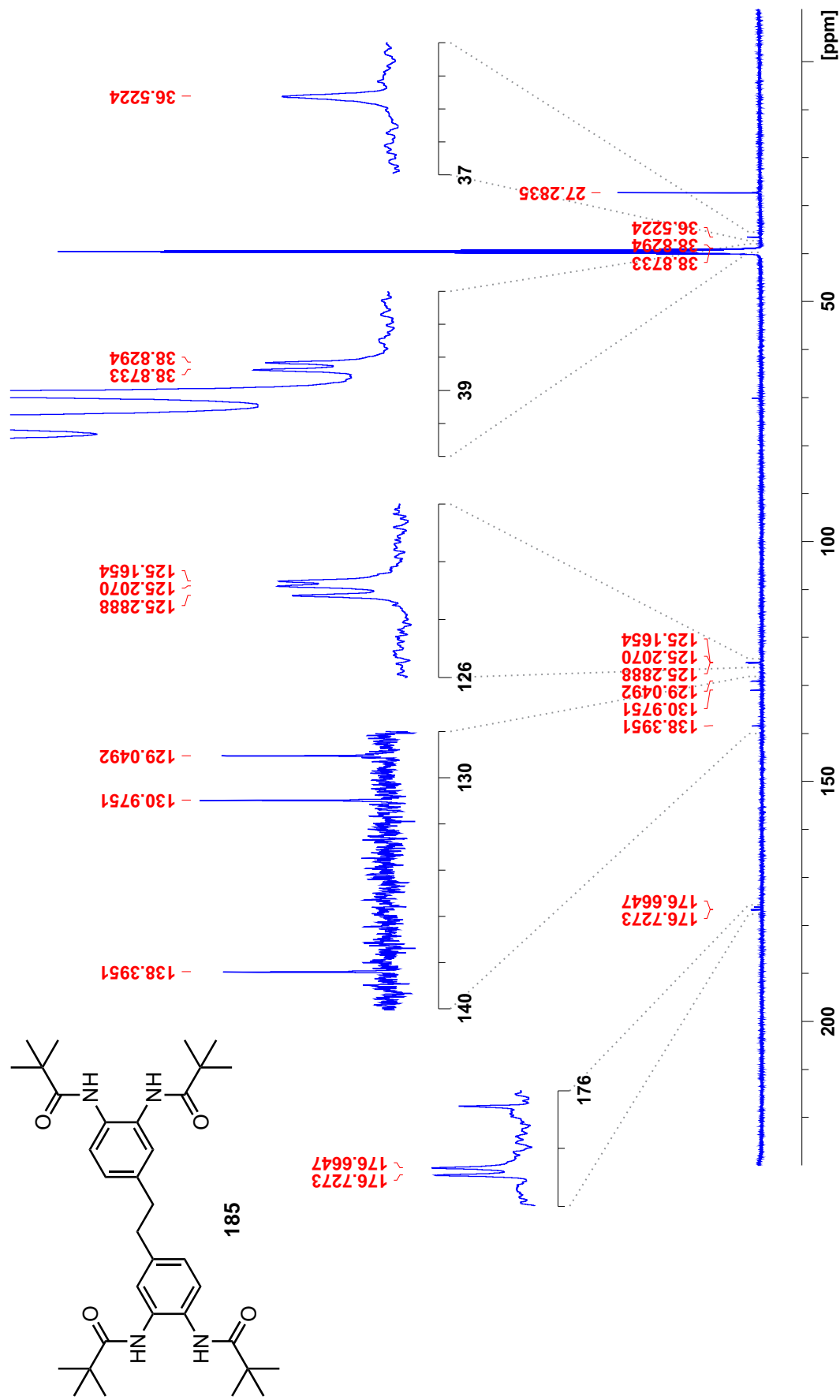




**Abb. D.69:** <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum von *N,N'*-[Ethan-1,2-diylbis(2-amino-4,1-phenylen)]dipivalamid (184) bei 298.0 K in DMSO-d<sub>6</sub>.

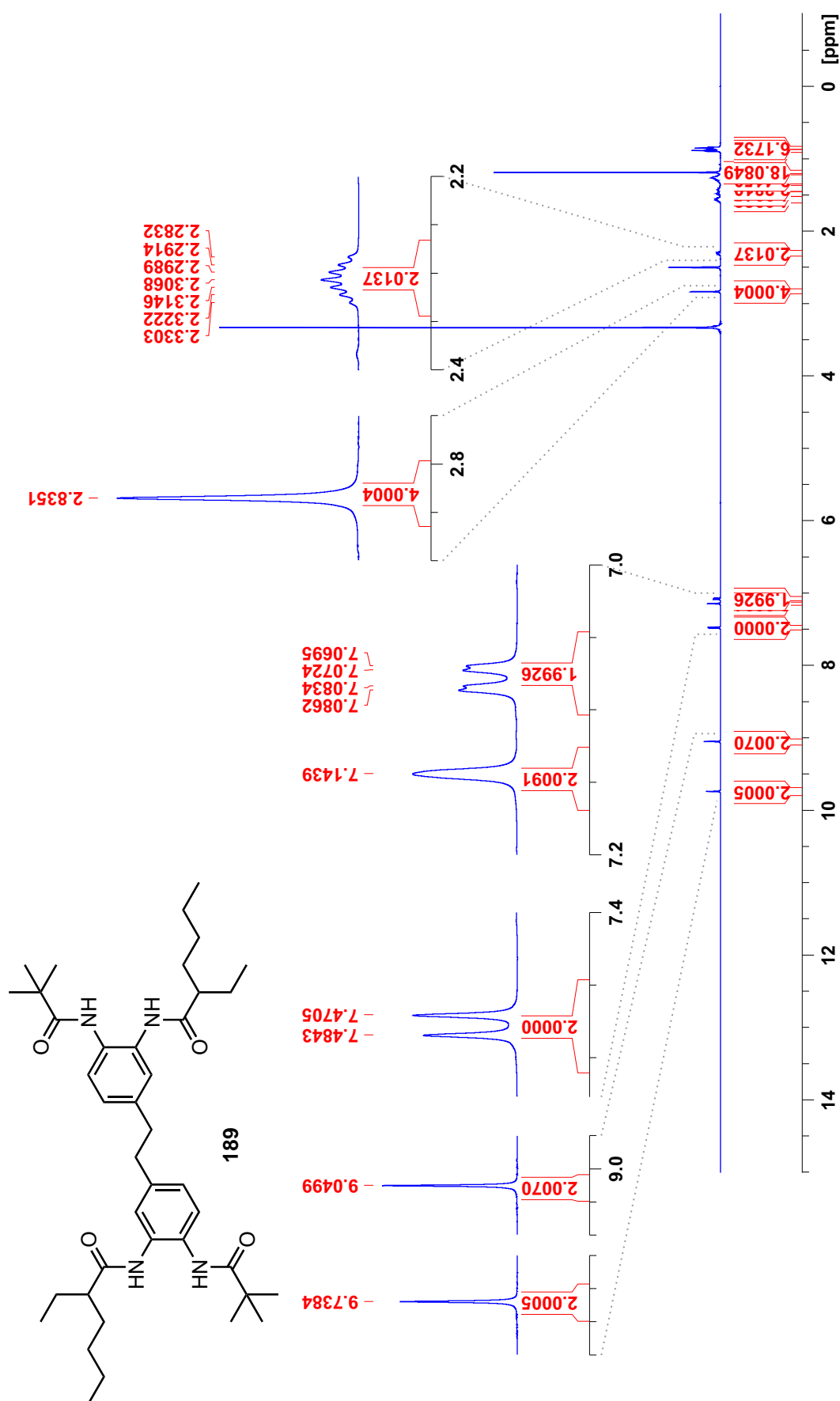


**Abb. D.70:** <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von *N,N',N'',N'''*-[Ethan-1,2-diylbis(benzol-4,1,2-triyl)]tetrapivalamid (**185**) bei 299.8 K in DMSO-d<sub>6</sub>.



**Abb. D.71:** <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum von *N,N',N'',N'''*-[Ethane-1,2-diylbis(benzol-4,1,2-triyl)]tetrapivalamid (**185**) bei 300.1 K in DMSO-d<sub>6</sub>.





**Abb. D.72:** <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von *N,N'*-[Ethan-1,2-diylbis(6-pivalamid-3,1-phenylen)]bis(2-ethylhexanamid) (**189**) bei 297.9 K in DMSO-d<sub>6</sub>.

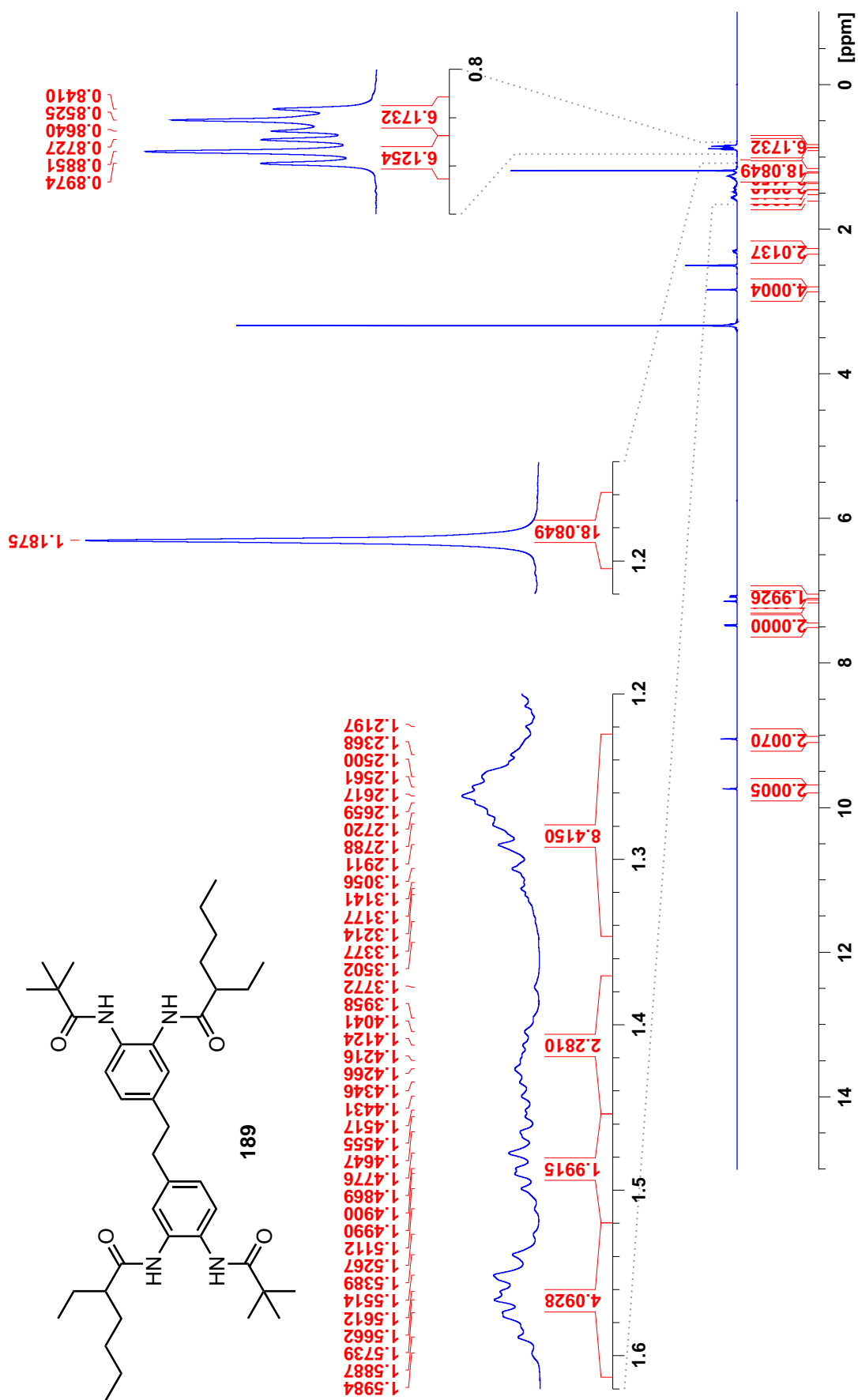
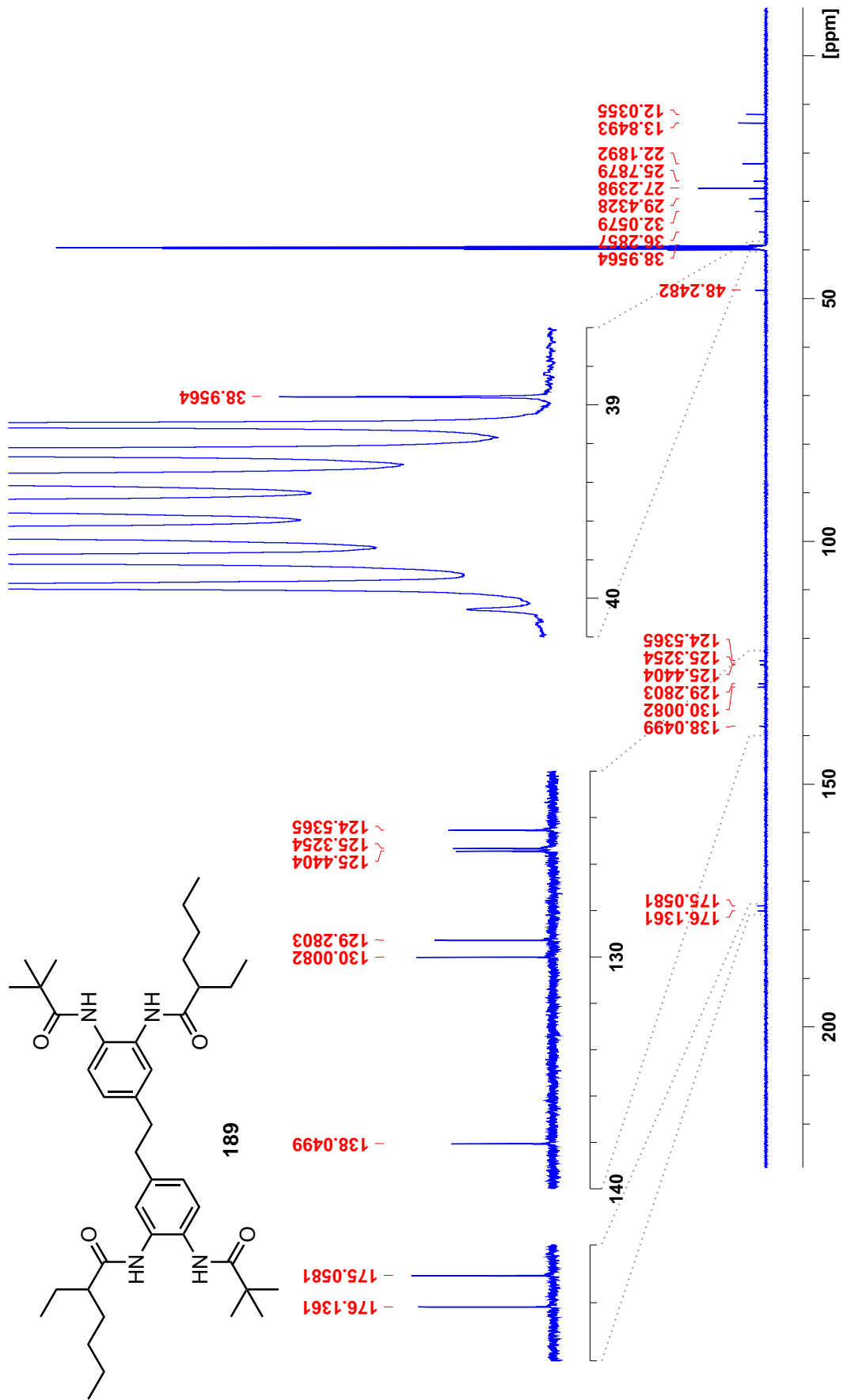
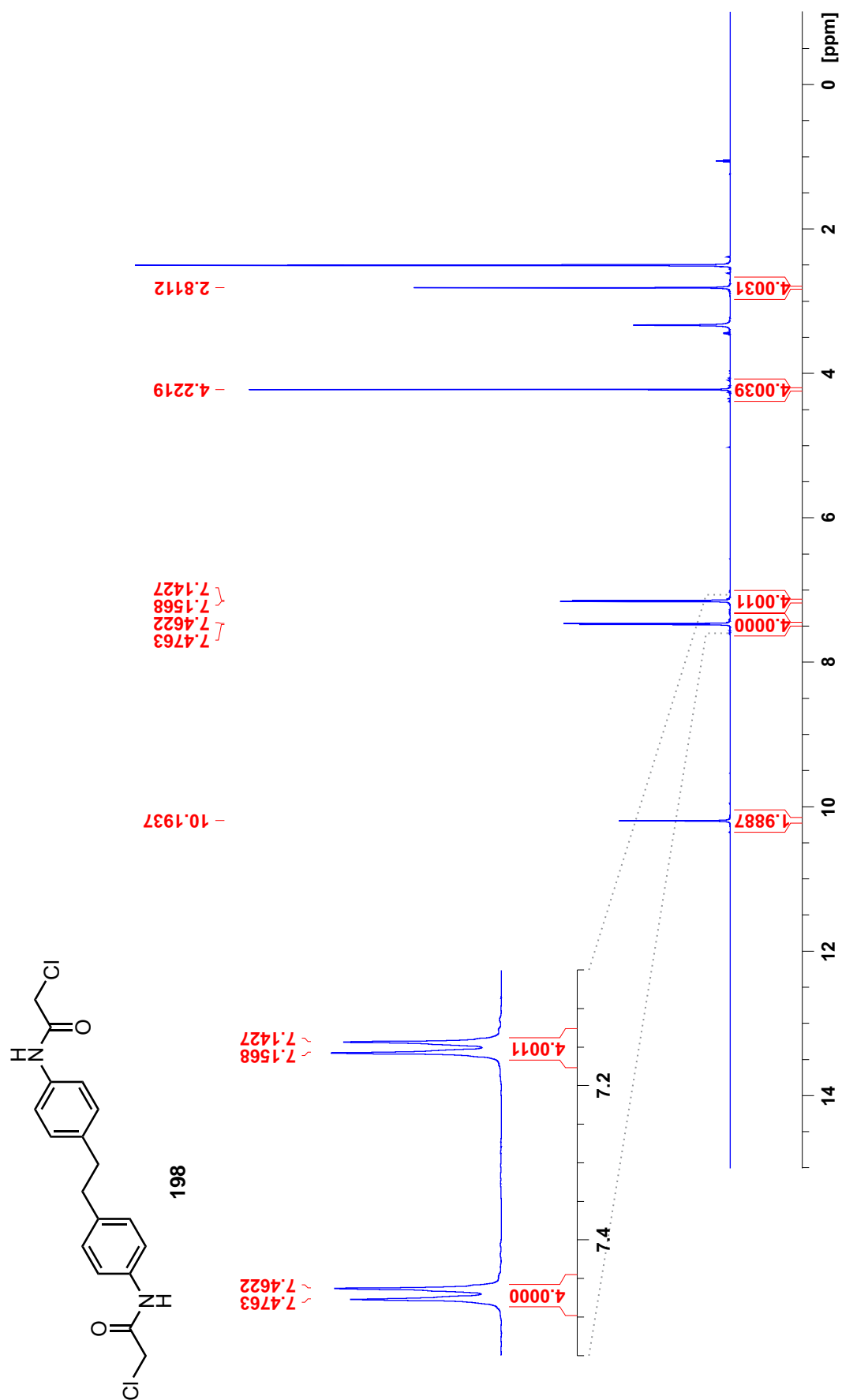


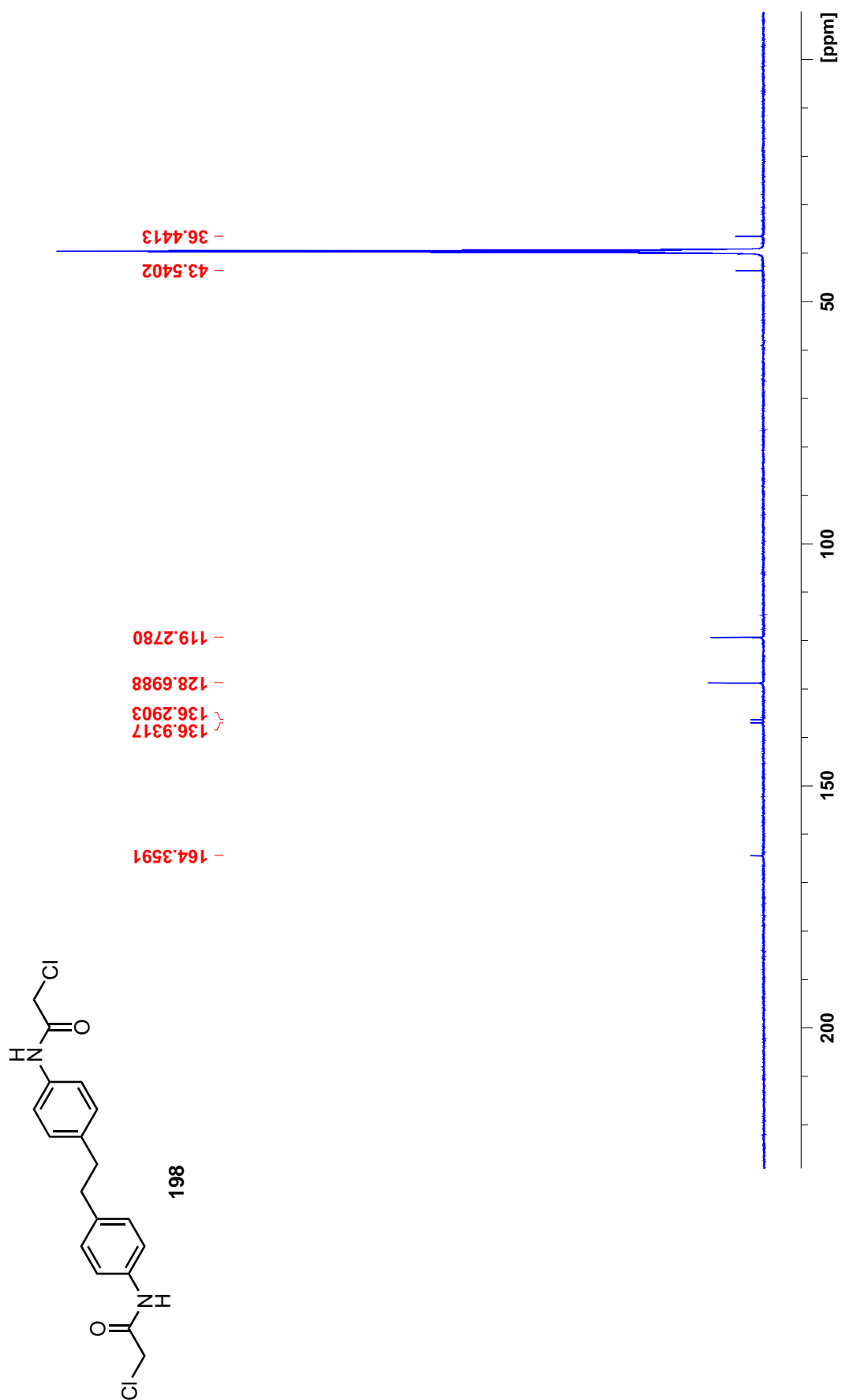
Abb. D.73: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von *N,N'*-[Ethan-1,2-diylbis(6-pivalamid-3,1-phenyl)]bis(2-ethylhexanamid) (**189**) bei 297.9 K in DMSO-d<sub>6</sub>.



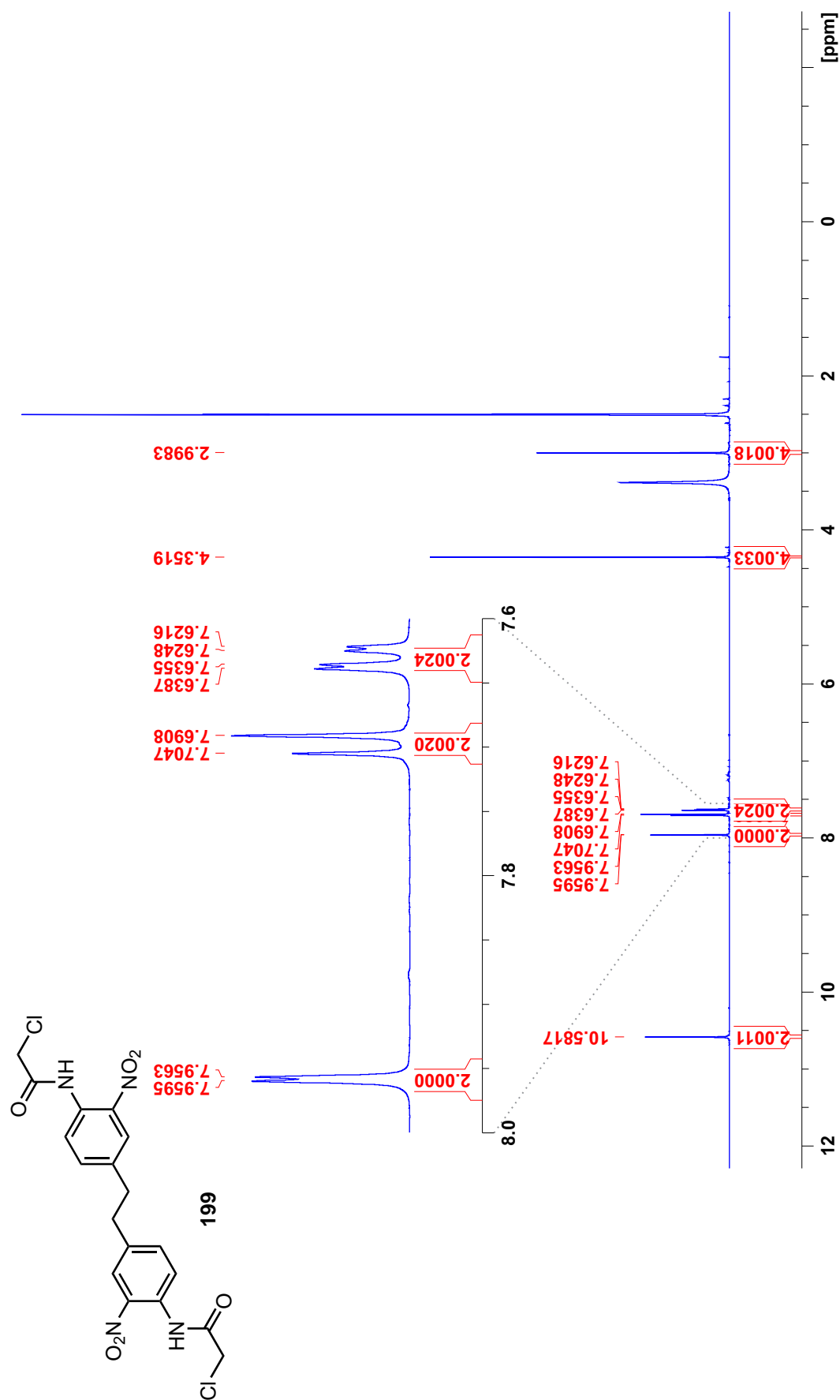
**Abb. D.74:**  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von  $N,N'$ -[Ethan-1,2-diylbis(6-pivalamid-3,1-phenylen)]bis(2-ethylhexanamid) (**189**) bei 298.0 K in DMSO- $d_6$ .



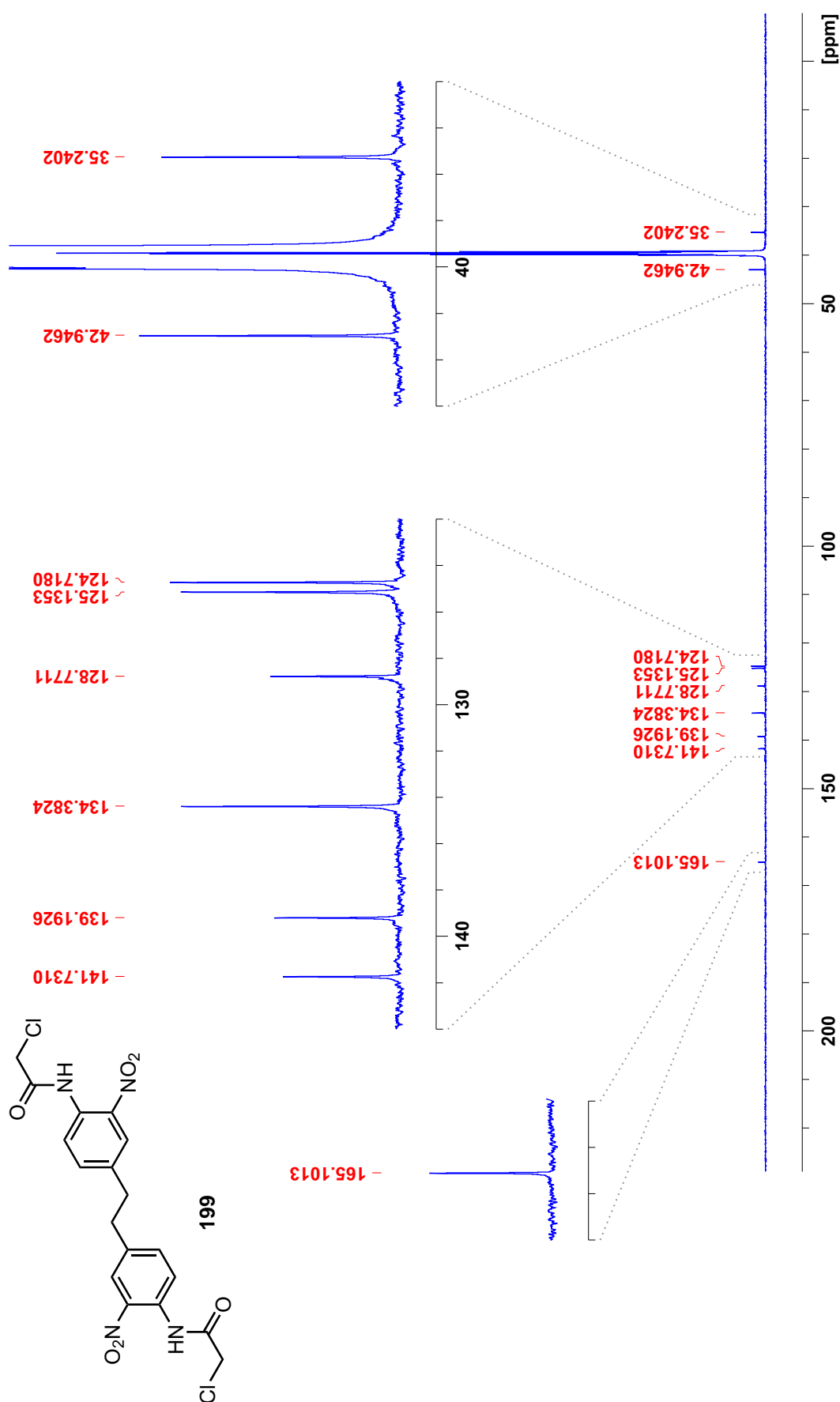
**Abb. D.75:** <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von *N,N'*-[Ethan-1,2-diylbis(4,1-phenylen)]bis(2-chloracetamid) (**198**) bei 300.0 K in DMSO-d<sub>6</sub>.



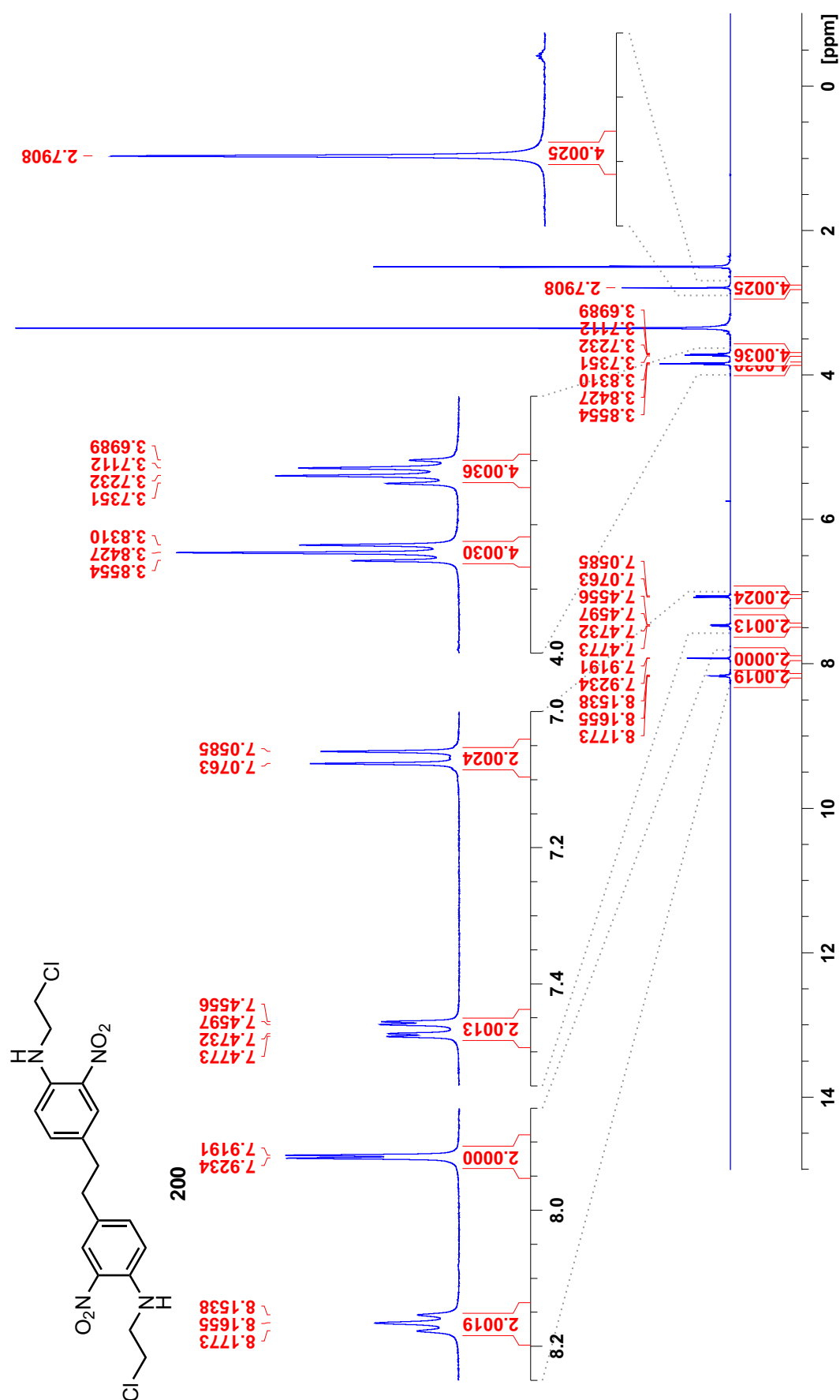
**Abb. D.76:** <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum von *N,N'*-[Ethan-1,2-diylbis(4,1-phenylen)]bis(2-chloracetamid) (**198**) bei 300.0 K in DMSO-d<sub>6</sub>.



**Abb. D.77:** <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von *N,N'*-[Ethän-1,2-diylbis(2-nitro-4,1-phenylen)]bis(2-chloracetamid) (**199**) bei 300.0 K in DMSO-d<sub>6</sub>.

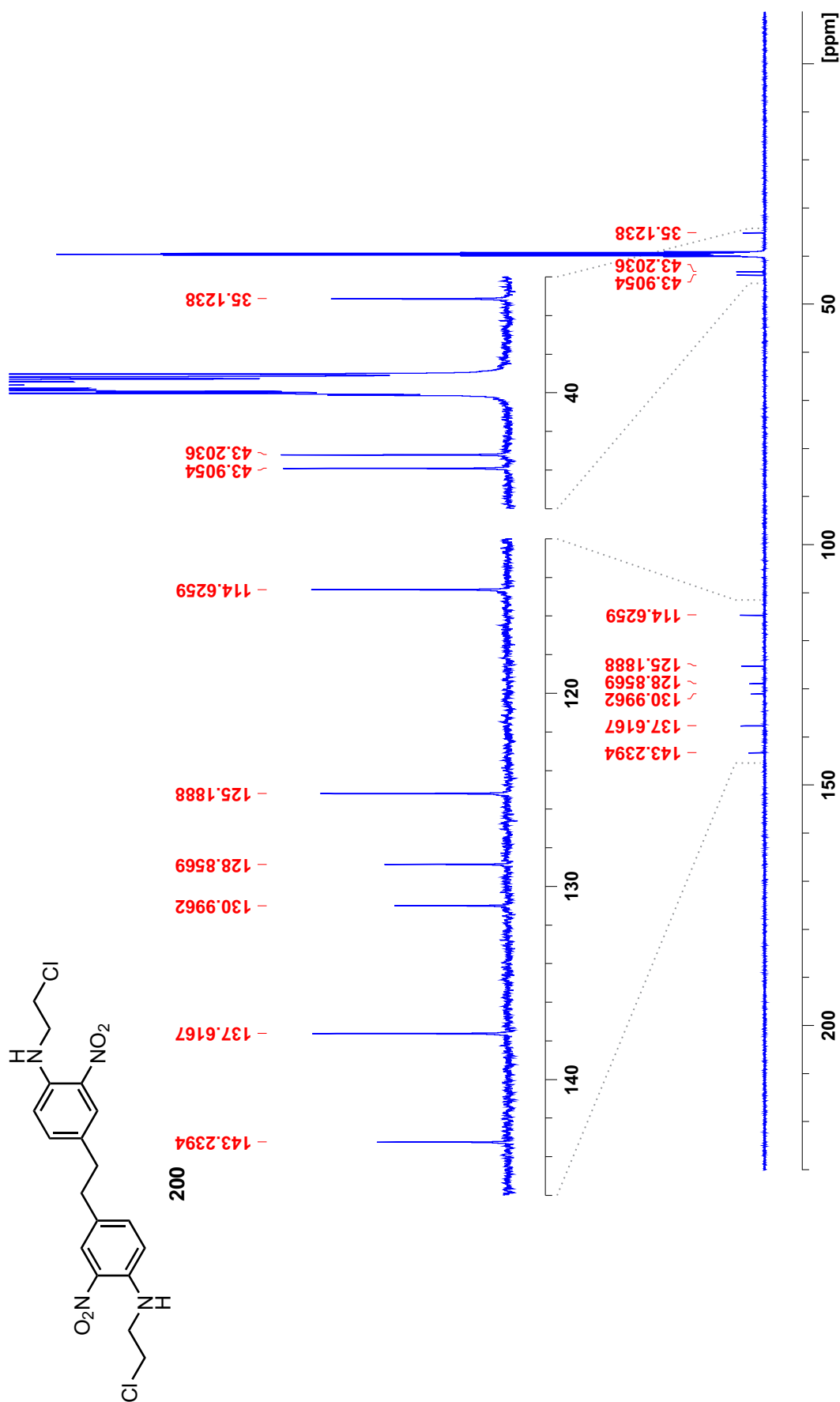


**Abb. D.78:** <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum von *N,N'*-[Ethan-1,2-diylbis(2-nitro-4,1-phenylen)]bis(2-chloracetamid) (**199**) bei 300.0 K in DMSO-d<sub>6</sub>.

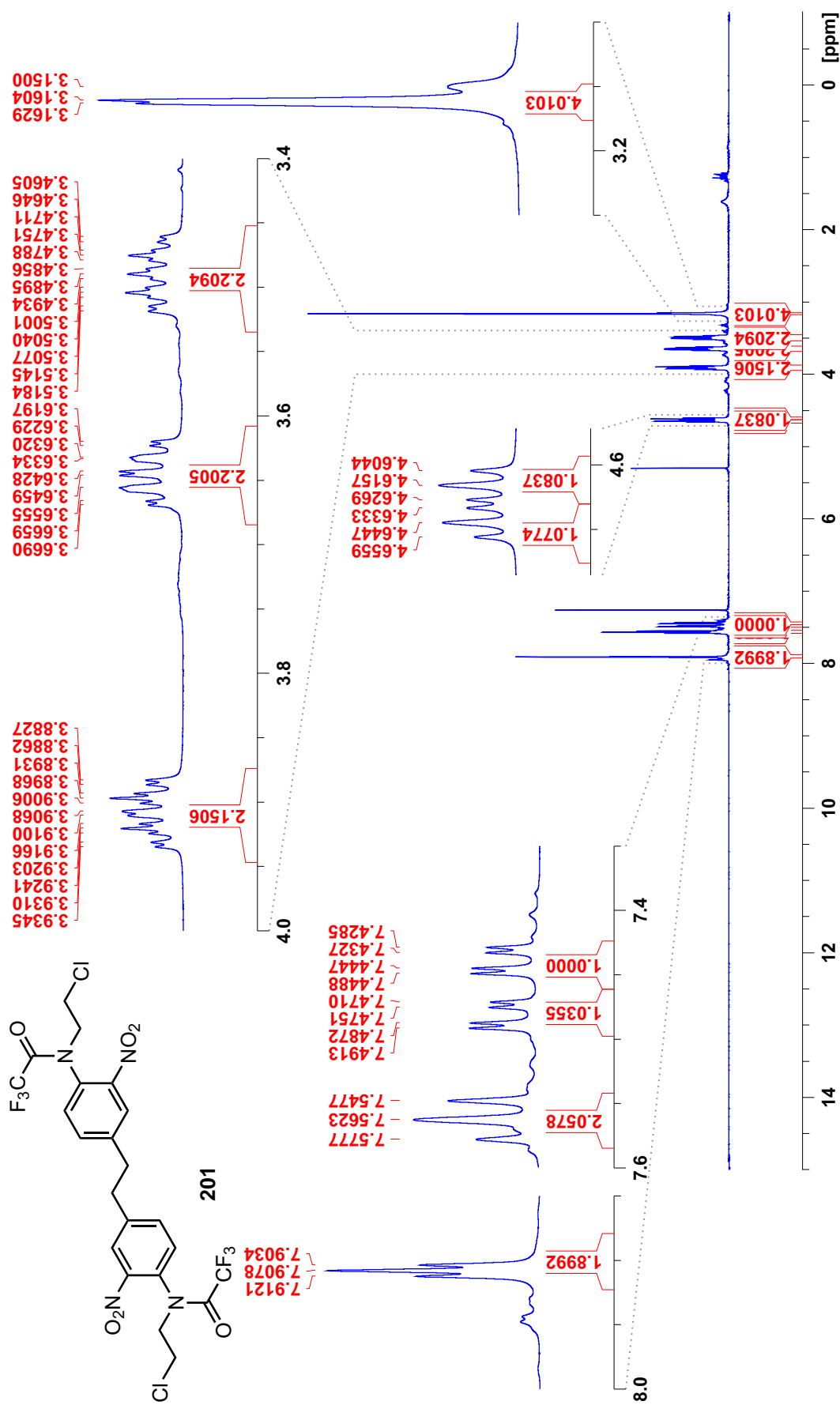


**Abb. D.79:**  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von 4,4'-(Ethan-1,2-diyl)bis[*N*-(2-chlorethyl)-2-nitroanilin] (**200**) bei 299.8 K in  $\text{DMSO-d}_6$ .

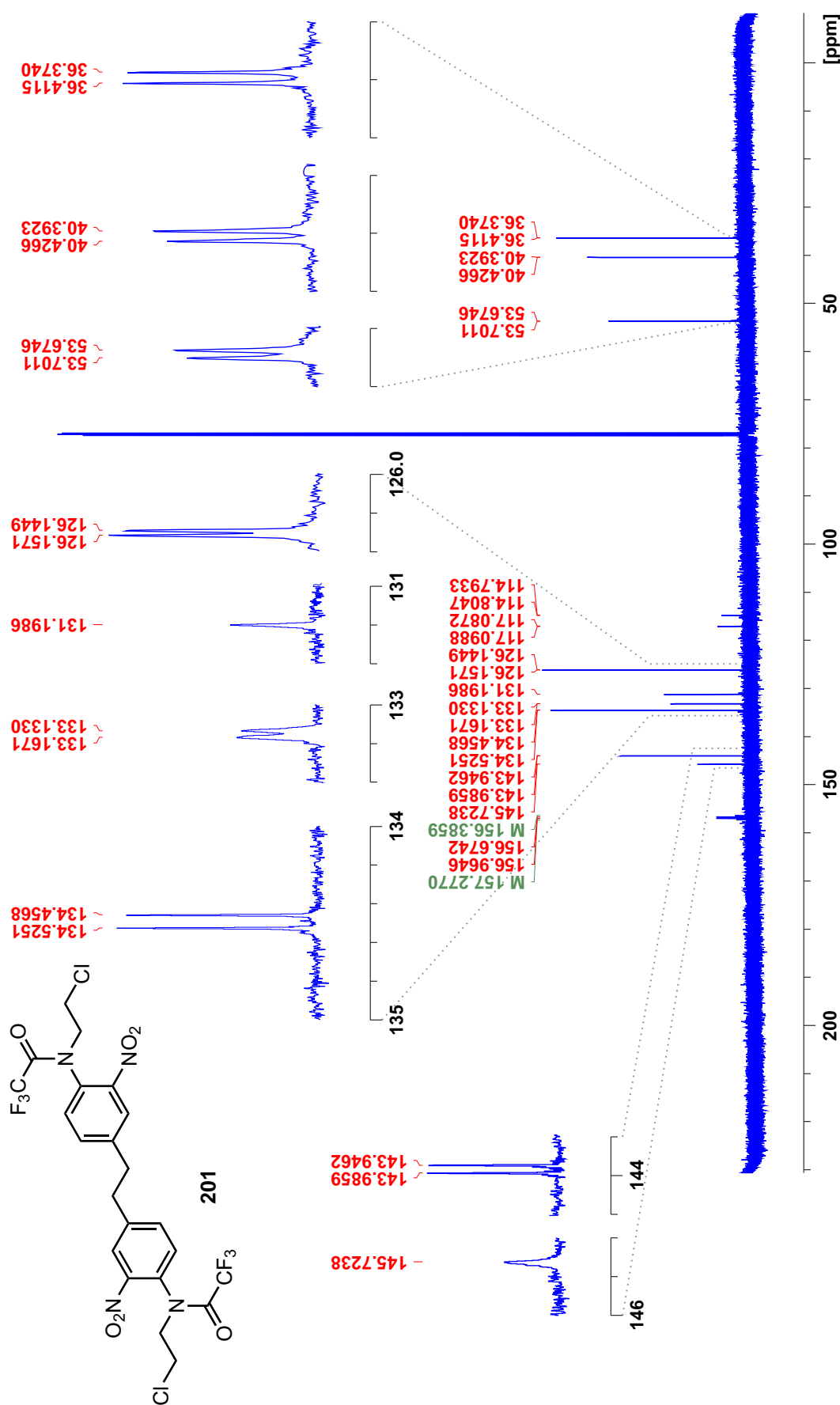




**Abb. D.80:** <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum von 4,4'-(Ethan-1,2-diyl)bis[*N*-(2-chlorethyl)-2-nitroanilin] (**200**) bei 300.1 K in DMSO-d<sub>6</sub>.

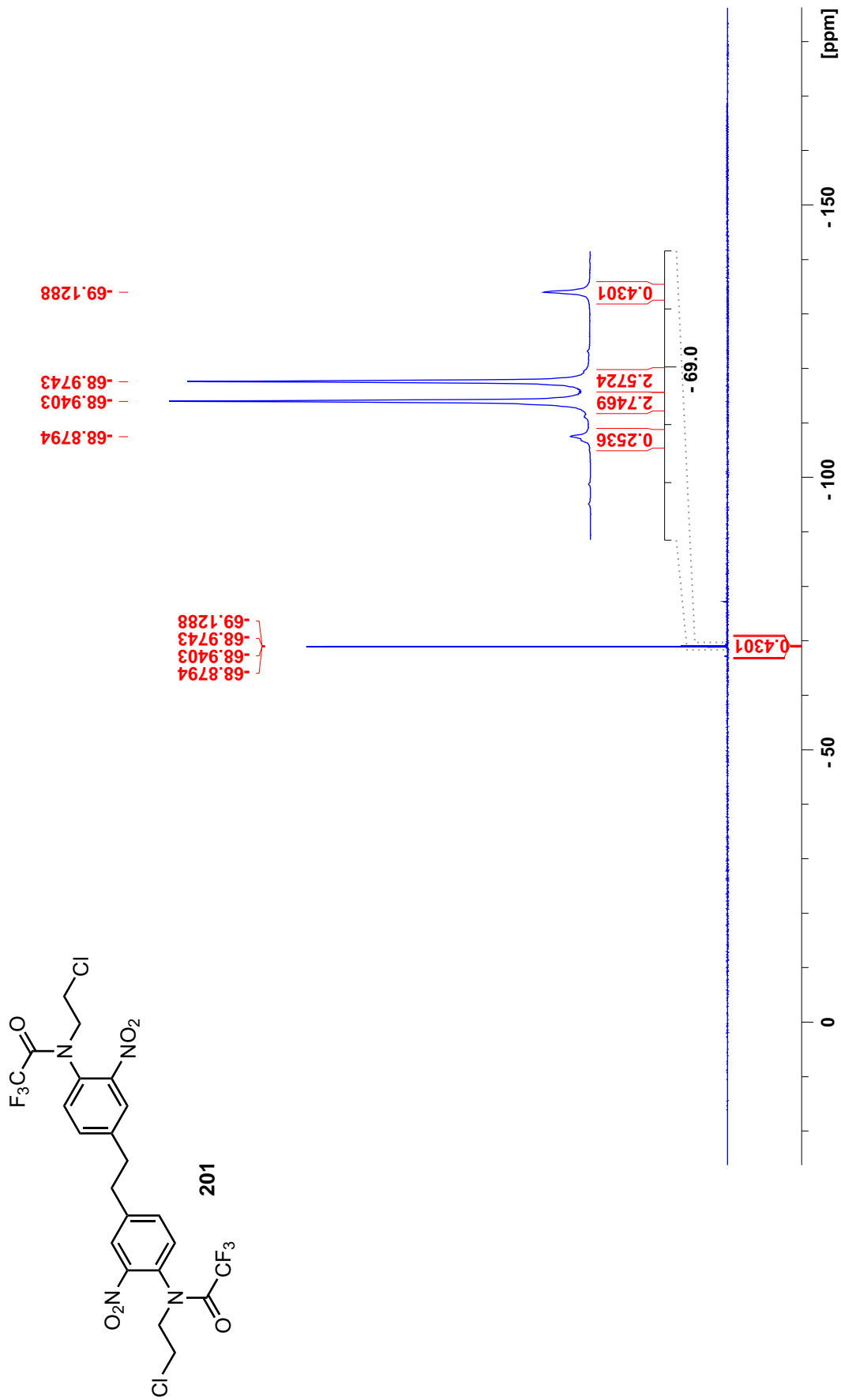


**Abb. D.81:** <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von *N,N'*-[Ethan-1,2-diylbis(2-nitro-4,1-phenylen)]bis[*N*-(2-chlorethyl)-2,2,2-trifluoracetamid] (201) bei 299.9 K in CDCl<sub>3</sub>.

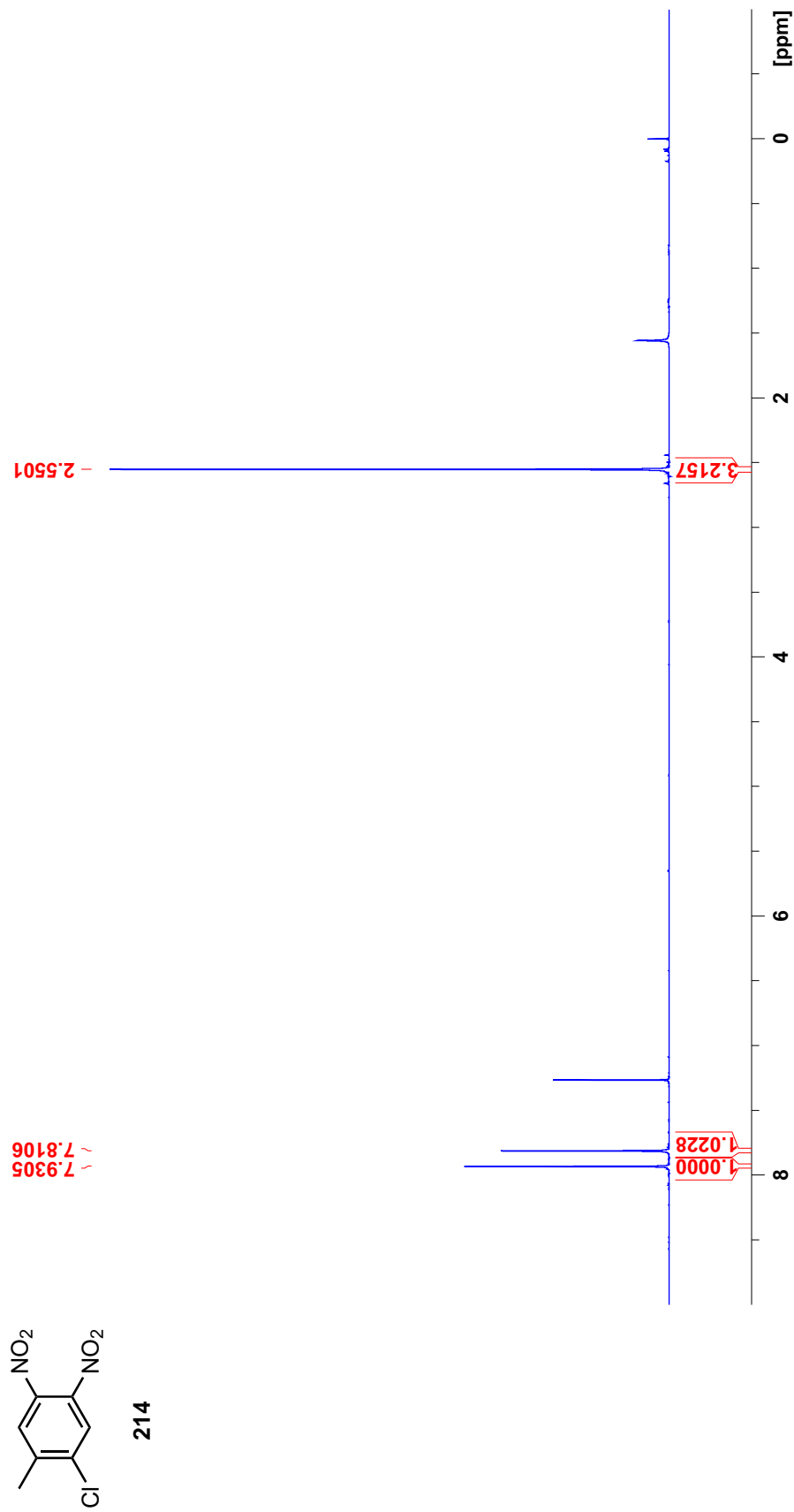


**Abb. D.82:** <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum von *N,N'*-[Ethan-1,2-diylbis(2-nitro-4,1-phenyl)]bis[*N*-(2-chlorethyl)-2,2,2-trifluoracetamid] (**201**) bei 299.9 K in CDCl<sub>3</sub>.

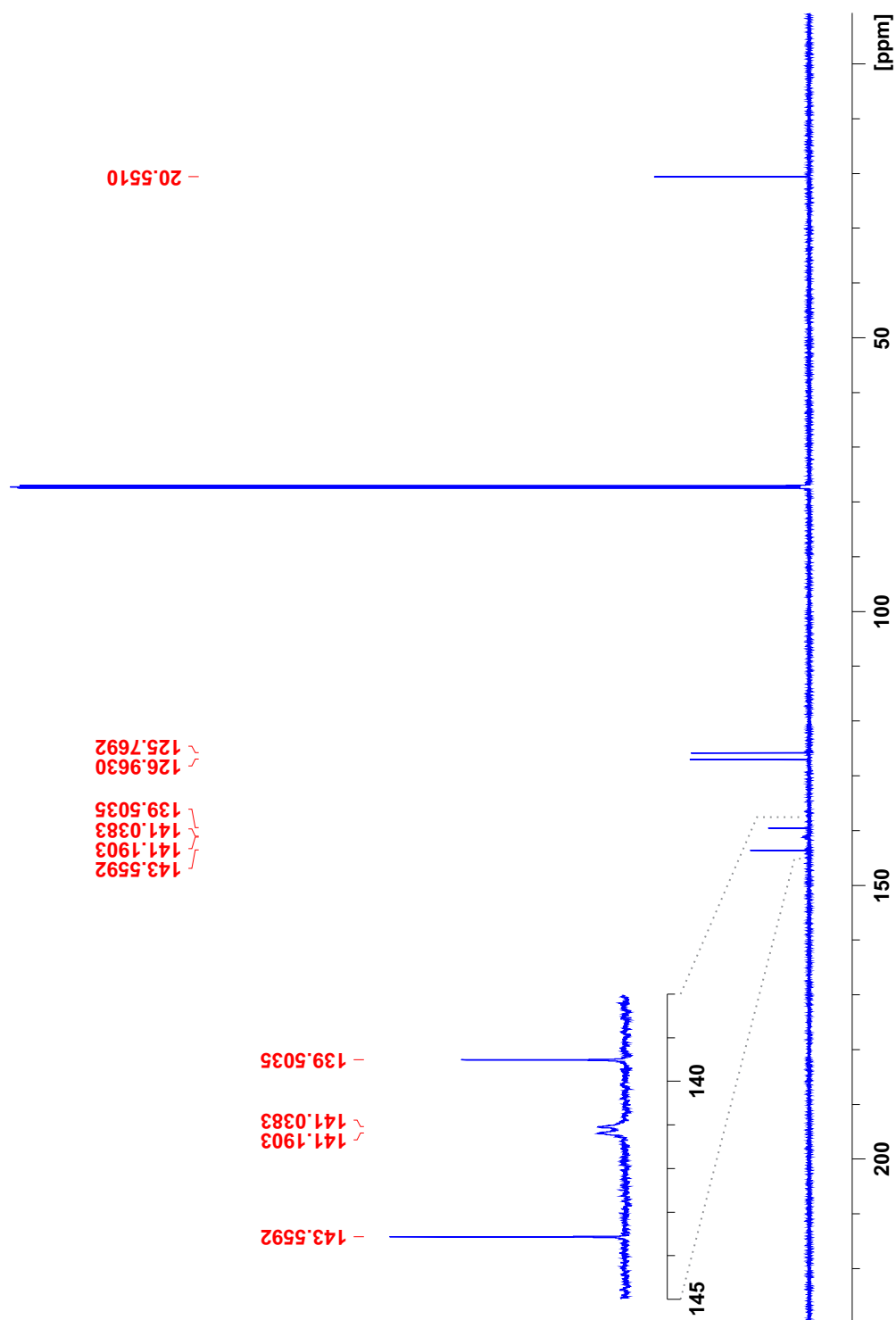




**Abb. D.84:**  $^{19}\text{F}$ -NMR-Spektrum von *N,N'*-[Ethan-1,2-diylbis(2-nitro-4,1-phenyl)]bis[*N*-(2-chlorethyl)]-2,2,2-trifluoracetamid (**201**) bei 300.1 K in  $\text{CDCl}_3$ .



**Abb. D.85:**  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von 2-Chlor-4,5-dinitrotoluol (**214**) bei 298.0 K in  $\text{CDCl}_3$ .



**Abb. D.86:**  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von 2-Chlor-4,5-dinitrotoluol (**214**) bei 298.0 K in  $\text{CDCl}_3$ .







# Chemikalienverzeichnis

## A

Aceton . . . . .	Laborbestand
Acetonitril . . . . .	Laborbestand
Ammoniak (35 %) . . . . .	Grüssing

## B

Boc-Glycin- <i>N</i> -hydroxysuccinimidester ( $\geq 99.0\%$ ) . . . . .	Sigma Aldrich
Boran-Dimethylsulfid (2 M in THF) . . . . .	Alfa Aesar
Boran-Dimethylsulfid (2 M in THF) . . . . .	Sigma Aldrich
Boran-Tetrahydrofuran (1 M in THF) . . . . .	Aldrich
Bromessigsäurebromid ( $\geq 98\%$ ) . . . . .	Aldrich

## C

Calciumchlorid . . . . .	Laborbestand
Celite® 545. . . . .	Laborbestand
Chloressigsäurechlorid (98 %) . . . . .	Acros
Chloroform . . . . .	Laborbestand
Cyclohexan . . . . .	Laborbestand

## D

Dichlormethan . . . . .	Laborbestand
Diethanolamin ( $\geq 99\%$ ) . . . . .	Sigma Aldrich
Diethanoethyldiamin (97 %) . . . . .	Aldrich
Diethylether . . . . .	Laborbestand
4-(Dimethylamino)pyridin ( $\geq 99\%$ ) . . . . .	Acros
<i>N,N</i> -Dimethylformamid . . . . .	Laborbestand
Di- <i>tert</i> -butyldicarbonat (98 %) . . . . .	Fluka
Di- <i>tert</i> -butyldicarbonat (97 %) . . . . .	Acros

## E

Essigsäure . . . . .	Laborbestand
----------------------	--------------

Essigsäurechlorid (98 %)	Aldrich
Ethanol	Laborbestand
Ethanolamin ( $\leq 100\%$ )	Merck
Ethylacetat	Laborbestand
Ethylendiamin ( $\geq 99.0\%$ )	Fluka
Ethylendiamindiessigsäure ( $\geq 98\%$ )	Alfa Aesar
4,4'-Ethylendianilin ( $\geq 95\%$ )	Sigma Aldrich
2-Ethylhexanoylchlorid (97 %)	Alfa Aesar

## H

Hexan	Laborbestand
2,3-Hexandion (90 %)	Aldrich

## L

Lithiumaluminiumhydrid	Laborbestand
Lithiumbromid ( $\geq 99.0\%$ )	Alfa Aesar

## M

Magnesiumsulfat	Laborbestand
Methanol	Laborbestand
Molekularsieb (3 Å)	Laborbestand
Molekularsieb (4 Å)	Laborbestand

## N

Natriumazid ( $\geq 99\%$ )	Merck
Natriumcarbonat	Laborbestand
Natriumcarbonat-Lösung (gesättigt)	Laborbestand
Natriumchlorid	Laborbestand
Natriumchlorid-Lösung (gesättigt)	Laborbestand
Natriumhydrogencarbonat	Laborbestand
Natriumhydrogencarbonat-Lösung (gesättigt)	Laborbestand
Natriumhydroxid (Pellets)	Laborbestand
Natriumiodid (99 %)	Grüssing
Natriumsulfat	Laborbestand
Natronlauge (25 %)	Laborbestand
Natronlauge (40 %)	Laborbestand
4-Nitro-1,2-phenylendiamin (98 %)	Aldrich
4-Nitro-1,2-phenylendiamin (98 %)	Fluka

**P**

Palladium auf Aktivkohle (10 % Pd) . . . . .	Sigma Aldrich
<i>n</i> -Pentan . . . . .	Laborbestand
Petrolether (30–60 °C) . . . . .	Laborbestand
1,2-Phenylendiamin ( $\geq 98\%$ ) . . . . .	Alfa Aesar
1,2-Phenylendiamin ( $\geq 98\%$ ) . . . . .	Merck
Pivaloylchlorid (99 %) . . . . .	Acros
Propansäurechlorid (98 %) . . . . .	Merck
Pyridin . . . . .	Laborbestand

**S**

Salpetersäure (65 %) . . . . .	Laborbestand
Salzsäure (37 %) . . . . .	Grüssing
Salzsäure (1 M) . . . . .	Laborbestand
Salzsäure (2 M) . . . . .	Laborbestand
Schwefelsäure (95–97 %) . . . . .	Grüssing

**T**

Tetrahydrofuran . . . . .	Laborbestand
Toluol . . . . .	Laborbestand
<i>p</i> -Toluolsulfonsäurechlorid ( $\geq 98\%$ ) . . . . .	Aldrich
Triethylamin (99 %) . . . . .	Grüssing
Triethylamin (99.5 %) . . . . .	Grüssing
Trifluoressigsäureanhydrid ( $\geq 98\%$ ) . . . . .	TCI

**W**

Wasserstoff . . . . .	Laborbestand
-----------------------	--------------





# Abkürzungsverzeichnis

## A

Abb.	Abbildung
Ac	Acetyl
AcP	Acetylphosphat
ADP	Adenosindiphosphat
AMP	Adenosinmonophosphat
aq.	wässrige Lösung (aqua)
Ar	Aromat
ATP	Adenosintriphosphat
ATR	Attenuated Total Reflection (abgeschwächte Totalreflexion)
Ausb.	Ausbeute

## B

ber.	berechnet
BINOL	1,1'-Bi-2-naphthol
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
Bu	Butyl

## C

CHES	2-(Cyclohexylamino)ethansulfonsäure
CI	Chemische Ionisation
Cl-CCA	4-Chlor- $\alpha$ -cyanozimtsäure
CN	Koordinationszahl (coordination number)
COSY	Correlated Spectroscopy
<i>m</i> CPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure

## D

DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	<i>N,N'</i> -Dicyclohexylcarbodiimid

DCM . . . . .	Dichlormethan
DEAD . . . . .	Diethylazodicarboxylat
DFT . . . . .	Dichtefunktionaltheorie
DIAD . . . . .	Diisopropylazodicarboxylat
DIPEA . . . . .	<i>N,N</i> -Diisopropylethylamin
DMAP . . . . .	4-(Dimethylamino)pyridin
DMF . . . . .	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO . . . . .	Dimethylsulfoxid
DNA . . . . .	Desoxyribonukleinsäure (deoxyribonucleic acid)
DPA . . . . .	Dipicolylamin

## E

<i>E. coli</i> . . . . .	<i>Escherichia coli</i>
EI . . . . .	Elektronenionisation
ESI . . . . .	Elektrospray-Ionisation
Et . . . . .	Ethyl
<i>et al.</i> . . . . .	und andere ( <i>et alii, et aliae, at alia</i> )

## F

Fmoc . . . . .	9-Fluorenylmethoxycarbonyl
----------------	----------------------------

## G

GC . . . . .	Gaschromatographie
gem. . . . .	gemessen

## H

halbkonz. . . . .	halbkonzentriert
HMBC . . . . .	Heteronuclear Multiple-Bond Correlation
HPLC . . . . .	High Performance Liquid Chromatography
HR . . . . .	High Resolution (hochaufgelöst)
HRMS . . . . .	High Resolution Mass Spectrometry (hochauflösende Massenspektrometrie)
HS . . . . .	High-Spin
HSQC . . . . .	Heteronuclear Single-Quantum Correlation

## I

IR . . . . .	Infrarot
i. Vak. . . . .	im Vakuum

## K

k. A. . . . .	keine Angabe
---------------	--------------

konz. . . . . konzentriert

## L

Lig. . . . . Ligand

Lit. . . . . Literatur

LS . . . . . Low-Spin

## M

MALDI . . . . . Matrix Assisted Laser Desorption Ionization

Me. . . . . Methyl

MRT . . . . . Magnetresonanztomographie

MS . . . . . Massenspektrometrie

## N

*n* . . . . . normal

n. b. . . . . nicht bestimmt

NBS . . . . . *N*-Bromsuccinimid

NHS . . . . . *N*-Hydroxysuccinimid

NMR . . . . . Nuclear Magnetic Resonance (Kernmagnetresonanz)

Nr. . . . . Nummer

## O

org. . . . . organisch(e/en)

## P

$P_i$  . . . . . Phosphat (inorganic phosphate)

$PP_i$  . . . . . Diphosphat (inorganic pyrophosphate)

ppm . . . . . parts per million (Anteile pro Million)

Pr . . . . . Propyl

## R

R . . . . . Rest

Raumtemp. . . . . Raumtemperatur

RNA . . . . . Ribonukleinsäure (ribonucleic acid)

## S

s. . . . . siehe

SG . . . . . Schutzgruppe

Smp. . . . . Schmelzpunkt

## T

T3P®	Propylphosphonsäureanhydrid
Tab.	Tabelle
TACN	Triazacyclononan
<i>tert</i>	tertiär
TFA	Trifluoressigsäure (trifluoroacetic acid)
TFAA	Trifluoressigsäureanhydrid (trifluoroacetic anhydrid)
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Tetramethylsilan
TOF	Time of Flight
Ts	Tosyl (Toluol-4-sulfonyl)

## U

UV	Ultraviolett
----	--------------

## V

vgl.	vergleiche
------	------------

## W

wässr.	wässrig(e/en)
--------	---------------





# Literaturverzeichnis

- [1] N. Armaroli, V. Balzani, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 52–66.
- [2] N. Armaroli, V. Balzani, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 32–57.
- [3] F. Lipmann, *Adv. Enzymol. Relat. Areas Mol. Biol.* **1941**, *1*, 99–162.
- [4] H. Kinzel, *Biol. unserer Zeit* **1981**, *11*, 48–57.
- [5] R. Harrer, *Chem. unserer Zeit* **2003**, *37*, 234–241.
- [6] F. Meurer, H. T. Do, G. Sadowski, C. Held, *Biophys. Chem.* **2017**, *223*, 30–38.
- [7] K. Y. Hara, A. Kondo, *Microb. Cell Fact.* **2015**, *14*, 198.
- [8] F. Buttgereit, M. D. Brand, *Biochem. J.* **1995**, *312*, 163–167.
- [9] J. R. Knowles, *Annu. Rev. Biochem.* **1980**, *49*, 877–919.
- [10] T. Ramasarma, *Curr. Sci.* **1998**, *74*, 953–966.
- [11] P. D. Boyer, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2424–2436.
- [12] E. R. Kashket, *Biochemistry* **1982**, *21*, 5534–5538.
- [13] H. Wackerhage, U. Hoffmann, D. Essfeld, D. Leyk, K. Mueller, J. Zange, *J. Appl. Physiol.* **1998**, *85*, 2140–2145.
- [14] Q. H. Tran, G. Unden, *Eur. J. Biochem.* **1998**, *251*, 538–543.
- [15] K. Kinosita, K. Adachi, H. Itoh, *Annu. Rev. Biophys. Biomol. Struct.* **2004**, *33*, 245–268.
- [16] Y. Kagawa, N. Sone, H. Hirata, M. Yoshida, *J. Bioenerg. Biomembr.* **1979**, *11*, 39–78.
- [17] P. D. Boyer, *Biochim. Biophys. Acta, Bioenerg.* **1993**, *1140*, 215–250.

- [18] P. D. Boyer, *Annu. Rev. Biochem.* **1997**, *66*, 717–749.
- [19] H. Noji, R. Yasuda, M. Yoshida, K. Kinosita, *Nature* **1997**, *386*, 299–302.
- [20] S. P. Tsunoda, R. Aggeler, M. Yoshida, R. A. Capaldi, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2001**, *98*, 898–902.
- [21] M. Börsch, M. Diez, B. Zimmermann, R. Reuter, P. Gräber, *FEBS Lett.* **2002**, *527*, 147–152.
- [22] M. G. Düser, N. Zarrabi, D. J. Cipriano, S. Ernst, G. D. Glick, S. D. Dunn, M. Börsch, *EMBO J.* **2009**, *28*, 2689–2696.
- [23] P. Mitchell, *Nature* **1961**, *191*, 144–148.
- [24] L. Grinius, R. Slušnyt, B. Griniuvien, *FEBS Lett.* **1975**, *57*, 290–293.
- [25] W. Hilpert, B. Schink, P. Dimroth, *EMBO J.* **1984**, *3*, 1665–1670.
- [26] H. Stahlberg, D. J. Müller, K. Suda, D. Fotiadis, A. Engel, T. Meier, U. Matthey, P. Dimroth, *EMBO Rep.* **2001**, *2*, 229–233.
- [27] A. T. Jagendorf, E. Uribe, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1966**, *55*, 170–177.
- [28] W. Junge, H. T. Witt, *Z. Naturforsch. B* **1968**, *23*, 244–254.
- [29] W. Junge, B. Rumberg, H. Schröder, *Eur. J. Biochem.* **1970**, *14*, 575–581.
- [30] P. Mitchell, *Science* **1979**, *206*, 1148.
- [31] W. Junge, N. Nelson, *Annu. Rev. Biochem.* **2015**, *84*, 631–657.
- [32] N. Nelson, W. Junge, *Annu. Rev. Biochem.* **2015**, *84*, 659–683.
- [33] M. Johnson, *Essays Biochem.* **2016**, *60*, 255–273.
- [34] R. E. Blankenship, D. M. Tiede, J. Barber, G. W. Brudvig, G. Fleming, M. Ghirardi, M. R. Gunner, W. Junge, D. M. Kramer, A. Melis, T. A. Moore, C. C. Moser, D. G. Nocera, A. J. Nozik, D. R. Ort, W. W. Parson, R. C. Prince, R. T. Sayre, *Science* **2011**, *332*, 805–809.
- [35] M. Saraste, *Science* **1999**, *283*, 1488–1493.
- [36] G. M. Cook, K. Hards, C. Vilchèze, T. Hartman, M. Berney, *Microbiol. Spect.* **2014**, *2*, MGM2–0015–2013.

- [37] M. E. Pullman, H. Penefsky, E. Racker, *Arch. Biochem. Biophys.* **1958**, *76*, 227–230.
- [38] M. E. Pullman, H. S. Penefsky, A. Datta, E. Racker, *J. Biol. Chem.* **1960**, *235*, 3322–3329.
- [39] H. S. Penefsky, M. E. Pullman, A. Datta, E. Racker, *J. Biol. Chem.* **1960**, *235*, 3330–3336.
- [40] E. Racker, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1963**, *10*, 435–439.
- [41] Y. Kagawa, E. Racker, *J. Biol. Chem.* **1966**, *241*, 2461–2466.
- [42] Y. Kagawa, E. Racker, R. E. Hauser (Techn. Ass.), *J. Biol. Chem.* **1966**, *241*, 2475–2482.
- [43] H. Okamoto, N. Sone, H. Hirata, M. Yoshida, Y. Kagawa, *J. Biol. Chem.* **1977**, *252*, 6125–6131.
- [44] J. E. Walker, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2438–2450.
- [45] H. Seelert, A. Poetsch, N. A. Dencher, A. Engel, H. Stahlberg, D. J. Müller, *Nature* **2000**, *405*, 418–419.
- [46] T. Meier, N. Morgner, D. Matthies, D. Pogoryelov, S. Keis, G. M. Cook, P. Dimroth, B. Brutschy, *Mol. Microbiol.* **2007**, *65*, 1181–1192.
- [47] I. N. Watt, M. G. Montgomery, M. J. Runswick, A. G. W. Leslie, J. E. Walker, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2010**, *107*, 16823–16827.
- [48] L. Preiss, A. L. Klyszejko, D. B. Hicks, J. Liu, O. J. Fackelmayer, z. Yildiz, T. A. Krulwich, T. Meier, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2013**, *110*, 7874–7879.
- [49] M. Nakanishi-Matsui, M. Sekiya, M. Futai, *Biochim. Biophys. Acta, Bioenerg.* **2016**, *1857*, 129–140.
- [50] D. L. Foster, R. H. Fillingame, *J. Biol. Chem.* **1982**, *257*, 2009–2015.
- [51] P. D. Bragg, C. Hou, *Arch. Biochem. Biophys.* **1975**, *167*, 311–321.
- [52] E. Schneider, K. Altendorf, *EMBO J.* **1985**, *4*, 515–518.
- [53] W. Jiang, J. Hermolin, R. H. Fillingame, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2001**, *98*, 4966–4971.
- [54] M. Sobti, C. Smits, A. S. W. Wong, R. Ishmukhametov, D. Stock, S. Sandin, A. G. Stewart, *eLife* **2016**, *5*, e21598.

- [55] J. C. Skou, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2452–2461.
- [56] A. K. H. Hirsch, F. R. Fischer, F. Diederich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 338–352.
- [57] A. E. Hargrove, S. Nieto, T. Zhang, J. L. Sessler, E. V. Anslyn, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 6603–6782.
- [58] E. Kimura, S. Aoki, T. Koike, M. Shiro, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3068–3076.
- [59] B. Dietrich, D. L. Fyles, T. M. Fyles, J.-M. Lehn, *Helv. Chim. Acta* **1979**, *62*, 2763–2787.
- [60] H. R. Wilson, R. J. P. Williams, *J. Chem. Soc., Faraday Trans. 1* **1987**, *83*, 1885–1892.
- [61] R. Lahti, R. Hannukainen, H. Lönnberg, *Biochem. J.* **1989**, *259*, 55–59.
- [62] I. Labadi, E. Jenei, R. Lahti, H. Lönnberg, *Acta Chem. Scand.* **1991**, *45*, 1055–1059.
- [63] E. Kimura, M. Kodama, T. Yatsunami, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 3182–3187.
- [64] B. Dietrich, M. W. Hosseini, J. M. Lehn, R. B. Sessions, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 1282–1283.
- [65] A. W. Czarnik, *Acc. Chem. Res.* **1994**, *27*, 302–308.
- [66] D. H. Vance, A. W. Czarnik, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9397–9398.
- [67] S. Aoki, E. Kimura, *Rev. Mol. Biotechnol.* **2002**, *90*, 129–155.
- [68] W. N. Lipscomb, N. Sträter, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 2375–2434.
- [69] J. V. Carolan, S. J. Butler, K. A. Jolliffe, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2992–2996.
- [70] H. K. Cho, D. H. Lee, J.-I. Hong, *Chem. Commun.* **2005**, 1690–1692.
- [71] M. J. McDonough, A. J. Reynolds, W. Y. G. Lee, K. A. Jolliffe, *Chem. Commun.* **2006**, 2971–2973.
- [72] D. H. Lee, J. H. Im, S. U. Son, Y. K. Chung, J.-I. Hong, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7752–7753.
- [73] H. N. Lee, K. M. K. Swamy, S. K. Kim, J.-Y. Kwon, Y. Kim, S.-J. Kim, Y. J. Yoon, J. Yoon, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 243–246.
- [74] H. N. Lee, Z. Xu, S. K. Kim, K. M. K. Swamy, Y. Kim, S.-J. Kim, J. Yoon, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3828–3829.

- [75] J. H. Lee, J. Park, M. S. Lah, J. Chin, J.-I. Hong, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3729–3731.
- [76] D. H. Lee, S. Y. Kim, J.-I. Hong, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4477–4480.
- [77] A. Riechers, F. Schmidt, S. Stadlbauer, B. König, *Bioconjugate Chem.* **2009**, *20*, 804–807.
- [78] T. Koike, S. Kajitani, I. Nakamura, E. Kimura, M. Shiro, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 1210–1219.
- [79] H. Fujioka, N. Yamada, E. Kimura, *Heterocycles* **1996**, *42*, 775–787.
- [80] S. Aoki, D. Kagata, M. Shiro, K. Takeda, E. Kimura, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13377–13390.
- [81] F. Schmidt, S. Stadlbauer, B. König, *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 7250–7261.
- [82] A. Grauer, A. Riechers, S. Ritter, B. König, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 8922–8927.
- [83] F. Bartoli, A. Bencini, A. Garau, C. Giorgi, V. Lippolis, A. Lunghi, F. Totti, B. Valtancoli, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 14890–14901.
- [84] Z. Zeng, A. A. J. Torriero, A. M. Bond, L. Spiccia, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9154–9163.
- [85] F. H. Fry, P. Jensen, C. M. Kepert, L. Spiccia, *Inorg. Chem.* **2003**, *42*, 5637–5644.
- [86] F. Groß, A. Müller-Hartmann, H. Vahrenkamp, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2000**, *2000*, 2363–2370.
- [87] D. Bím, E. Svobodová, V. Eigner, L. Rulíšek, J. Hodačová, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 10426–10437.
- [88] H. T. Ngo, X. Liu, K. A. Jolliffe, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 4928–4965.
- [89] D. H. Lee, S. Y. Kim, J.-I. Hong, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 4881–4884.
- [90] R. G. Hanshaw, S. M. Hilkert, H. Jiang, B. D. Smith, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8721–8724.
- [91] A. Ojida, I. Takashima, T. Kohira, H. Nonaka, I. Hamachi, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12095–12101.
- [92] X. Chen, M. J. Jou, J. Yoon, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2181–2184.
- [93] V. E. Zwicker, B. M. Long, K. A. Jolliffe, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 7822–7829.

- [94] K. A. Jolliffe, *Acc. Chem. Res.* **2017**, *50*, 2254–2263.
- [95] T. Koike, E. Kimura, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8935–8941.
- [96] P. Gunning, A. C. Benniston, R. D. Peacock, *Chem. Commun.* **2004**, 2226–2227.
- [97] H. Sell, *Dissertation*, CAU Kiel **2013**.
- [98] M. Kodama, E. Kimura, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1978**, 1081–1085.
- [99] M. Kodama, E. Kimura, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1977**, 2269–2276.
- [100] R. Yang, L. J. Zompa, *Inorg. Chem.* **1976**, *15*, 1499–1502.
- [101] H. Sell, A. Gehl, F. D. Sönnichsen, R. Herges, *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 81–89.
- [102] C. Vichard, T. A. Kaden, *Inorg. Chim. Acta* **2002**, *337*, 173–180.
- [103] O. Iranzo, T. Elmer, J. P. Richard, J. R. Morrow, *Inorg. Chem.* **2003**, *42*, 7737–7746.
- [104] O. Iranzo, A. Y. Kovalevsky, J. R. Morrow, J. P. Richard, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1988–1993.
- [105] M. Arca, A. Bencini, E. Berni, C. Caltagirone, F. A. Devillanova, F. Isaia, A. Garau, C. Giorgi, V. Lippolis, A. Perra, L. Tei, B. Valtancoli, *Inorg. Chem.* **2003**, *42*, 6929–6939.
- [106] J. Qian, W. Gu, H. Liu, F. Gao, L. Feng, S. Yan, D. Liao, P. Cheng, *Dalton Trans.* **2007**, 1060–1066.
- [107] S. E. Bunn, C. T. Liu, Z.-L. Lu, A. A. Neverov, R. S. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 16238–16248.
- [108] X. Sheng, X. Guo, X.-M. Lu, G.-Y. Lu, Y. Shao, F. Liu, Q. Xu, *Bioconjugate Chem.* **2008**, *19*, 490–498.
- [109] J. R. Morrow, T. L. Amyes, J. P. Richard, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 539–548.
- [110] D. Montagner, V. Gandin, C. Marzano, A. Erxleben, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2014**, *2014*, 4084–4092.
- [111] X. Zhang, Y. Zhu, H. Gao, C. Zhao, *Inorg. Chem.* **2014**, *53*, 11903–11912.
- [112] E. Oksanen, A.-K. Ahonen, H. Tuominen, V. Tuominen, R. Lahti, A. Goldman, P. Heikinheimo, *Biochemistry* **2007**, *46*, 1228–1239.

- [113] M. W. Hosseini, J.-M. Lehn, M. P. Mertes, *Helv. Chim. Acta* **1983**, *66*, 2454–2466.
- [114] M. W. Hosseini, J.-M. Lehn, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 1155–1157.
- [115] M. W. Hosseini, J.-M. Lehn, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 397–399.
- [116] P. G. Yohannes, M. P. Mertes, K. B. Mertes, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 8288–8289.
- [117] M. W. Hosseini, J. M. Lehn, K. C. Jones, K. E. Plute, K. B. Mertes, M. P. Mertes, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6330–6335.
- [118] P. G. Yohannes, K. E. Plute, M. P. Mertes, K. B. Mertes, *Inorg. Chem.* **1987**, *26*, 1751–1755.
- [119] M. W. Hosseini, J.-M. Lehn, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 451–453.
- [120] C. C. O’Neal, P. D. Boyer, *J. Biol. Chem.* **1984**, *259*, 5761–5767.
- [121] P. D. Boyer, R. L. Cross, W. Momsen, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1973**, *70*, 2837–2839.
- [122] R. C. Bethell, G. Lowe, M. W. Hosseini, J.-M. Lehn, *Bioorg. Chem.* **1988**, *16*, 418–428.
- [123] M. W. Hosseini, J. M. Lehn, L. Maggiora, K. B. Mertes, M. P. Mertes, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 537–544.
- [124] D. C. Crans, J. J. Smee, E. Gaidamauskas, L. Yang, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 849–902.
- [125] Y. H. Ko, M. Bianchet, L. M. Amzel, P. L. Pedersen, *J. Biol. Chem.* **1997**, *272*, 18875–18881.
- [126] Y. H. Ko, S. Hong, P. L. Pedersen, *J. Biol. Chem.* **1999**, *274*, 28853–28856.
- [127] S. Berger, S. Braun, H.-O. Kalinowski, in *31P-NMR-Spektroskopie*, Bd. 3 von *NMR-Spektroskopie von Nichtmetallen*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York **1993**, 1.
- [128] O. W. Howarth, *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **1990**, *22*, 453–485.
- [129] D. C. Crans, A. S. Tracey, in A. S. Tracey, D. C. Crans (Hrsg.), *Vanadium Compounds*, Bd. 711 von *ACS Symposium Series*, Kap. 1. American Chemical Society **1998**, 2–29.
- [130] D. C. Crans, P. K. Shin, K. B. Armstrong, in *Mechanistic Bioinorganic Chemistry*, Bd. 246 von *Advances in Chemistry*, Kap. 11. American Chemical Society **1996**, 303–328.
- [131] D. C. Crans, C. D. Rithner, L. A. Theisen, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2901–2908.

- [132] N. McCann, M. Wagner, H. Hasse, *Dalton Trans.* **2013**, 42, 2622–2628.
- [133] D. Rehder, *Coord. Chem. Rev.* **2008**, 252, 2209–2223.
- [134] R. K. Osterheld, in E. J. Griffith, M. Grayson (Hrsg.), *Topics in Phosphorus Chemistry*, Bd. 7. John Wiley & Sons, New York **1972**, 103–254.
- [135] D. R. Lide (Hrsg.), *CRC Handbook of Chemistry and Physics*, 89. Aufl., CRC Press/Taylor and Francis, Boca Raton **2009**.
- [136] J. J. Cruywagen, J. B. B. Heyns, A. N. Westra, in A. S. Tracey, D. C. Crans (Hrsg.), *Vanadium Compounds*, Bd. 711 von *ACS Symposium Series*, Kap. 4. American Chemical Society **1998**, 51–59.
- [137] A. S. Tracey, J. S. Jaswal, S. J. Angus-Dunne, *Inorg. Chem.* **1995**, 34, 5680–5685.
- [138] I. Andersson, L. Pettersson, J. J. Hastings, O. W. Howarth, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1996**, 3357–3361.
- [139] H. Schmidt, I. Andersson, D. Rehder, L. Pettersson, *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 251–257.
- [140] D. C. Crans, J. J. Smee, in J. A. McCleverty, T. J. Meyer (Hrsg.), *Comprehensive Coordination Chemistry II*, Bd. 4, Kap. 4. Pergamon, Oxford **2003**, 175–239.
- [141] X.-a. Zhang, M. Meuwly, W.-D. Woggon, *J. Inorg. Biochem.* **2004**, 98, 1967–1970.
- [142] X.-a. Zhang, W.-D. Woggon, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 14138–14139.
- [143] Y. Zhou, J. Y. Jung, H. R. Jeon, Y. Kim, S.-J. Kim, J. Yoon, *Org. Lett.* **2011**, 13, 2742–2745.
- [144] A. Gehl, *Dissertation*, CAU Kiel **2012**.
- [145] R. S. Stoll, S. Hecht, *Angew. Chem.* **2010**, 122, 5176–5200.
- [146] C. Cheng, J. F. Stoddart, *ChemPhysChem* **2016**, 17, 1780–1793.
- [147] K. C.-F. Leung, C.-P. Chak, C.-M. Lo, W.-Y. Wong, S. Xuan, C. H. K. Cheng, *Chem. – Asian J.* **2009**, 4, 364–381.
- [148] G. Steinberg-Yfrach, P. A. Liddell, S.-C. Hung, A. L. Moore, D. Gust, T. A. Moore, *Nature* **1997**, 385, 239–241.
- [149] G. Steinberg-Yfrach, J.-L. Rigaud, E. N. Durantini, A. L. Moore, D. Gust, T. A. Moore, *Nature* **1998**, 392, 479–482.



- [150] M. B. Larsen, A. J. Boydston, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 8189–8192.
- [151] M. Di Giannantonio, M. A. Ayer, E. Verde-Sesto, M. Lattuada, C. Weder, K. M. Fromm, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 11445–11450.
- [152] J. Li, C. Nagamani, J. S. Moore, *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 2181–2190.
- [153] M. Schulz-Senft, M. Lipfert, A. Staubitz, *Chem. unserer Zeit* **2014**, *48*, 200–214.
- [154] Z. S. Kean, A. L. Black Ramirez, Y. Yan, S. L. Craig, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 12939–12942.
- [155] T. Wang, N. Zhang, J. Dai, Z. Li, W. Bai, R. Bai, *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2017**, *9*, 11874–11881.
- [156] Y. Sagara, M. Karman, E. Verde-Sesto, K. Matsuo, Y. Kim, N. Tamaoki, C. Weder, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 1584–1587.
- [157] R. Klajn, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 148–184.
- [158] S. W. Hell, *Science* **2007**, *316*, 1153–1158.
- [159] B. L. Feringa, R. A. van Delden, N. Koumura, E. M. Geertsema, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 1789–1816.
- [160] M. Kathan, S. Hecht, *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46*, 5536–5550.
- [161] A. D. McNaught, A. Wilkinson (Hrsg.), *Compendium of Chemical Terminology (the "Gold Book")*, 2. Aufl., Blackwell Scientific Publications, Oxford **1997**.
- [162] M. Schulz-Senft, P. J. Gates, F. D. Sönnichsen, A. Staubitz, *Dyes Pigm.* **2017**, *136*, 292–301.
- [163] M. Natali, S. Giordani, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 4010–4029.
- [164] Y. Shiraishi, M. Itoh, T. Hirai, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2010**, *12*, 13737–13745.
- [165] J. P. Phillips, A. Mueller, F. Przystal, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 4020–4020.
- [166] M. Baldrighi, G. Locatelli, J. Desper, C. B. Aakeröy, S. Giordani, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 13976–13984.
- [167] F. M. Raymo, S. Giordani, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4651–4652.
- [168] H. Stegemeyer, *J. Phys. Chem.* **1962**, *66*, 2555–2560.

- [169] D. H. Waldeck, *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 415–436.
- [170] H. Meier, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 1425–1446.
- [171] W.-G. Han, T. Lovell, T. Liu, L. Noodleman, *ChemPhysChem* **2002**, *3*, 167–178.
- [172] W. Szymański, J. M. Beierle, H. A. V. Kistemaker, W. A. Velema, B. L. Feringa, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 6114–6178.
- [173] K. A. Muszkat, E. Fischer, *J. Chem. Soc. B* **1967**, 662–678.
- [174] M. Irie, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 1685–1716.
- [175] M. S. Syamala, V. Ramamurthy, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3712–3715.
- [176] K. Matsuda, M. Irie, *J. Photochem. Photobiol., C* **2004**, *5*, 169–182.
- [177] M. Irie, *Proc. Jpn. Acad., Ser. B* **2010**, *86*, 472–483.
- [178] M. Hanazawa, R. Sumiya, Y. Horikawa, M. Irie, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 206–207.
- [179] S. Kobatake, T. Yamada, K. Uchida, N. Kato, M. Irie, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2380–2386.
- [180] G. S. Hartley, *Nature* **1937**, *140*, 281–281.
- [181] J. Griffiths, *Chem. Soc. Rev.* **1972**, *1*, 481–493.
- [182] I. Mita, K. Horie, K. Hirao, *Macromolecules* **1989**, *22*, 558–563.
- [183] E. Fischer, M. Frankel, R. Wolovsky, *J. Chem. Phys.* **1955**, *23*, 1367–1367.
- [184] G. S. Hartley, *J. Chem. Soc.* **1938**, 633–642.
- [185] F.-W. Schulze, H.-J. Petrick, K. Cammenga H., H. Klinge, *Z. Phys. Chem.* **1977**, *107*, 1–19.
- [186] P. Haberfield, P. M. Block, M. S. Lux, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 5804–5806.
- [187] G. Zimmerman, L.-Y. Chow, U.-J. Paik, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 3528–3531.
- [188] P. De Maria, A. Fontana, C. Gasbarri, G. Siani, P. Zanirato, *ARKIVOC* **2008**, *2009*, 16–29.
- [189] L. Vetráková, V. Ladányi, J. Al Anshori, P. Dvořák, J. Wirz, D. Heger, *Photochem. Photobiol. Sci.* **2017**, *16*, 1749–1756.

- [190] C. Brown, *Acta Cryst.* **1966**, *21*, 146–152.
- [191] J. A. Bouwstra, A. Schouten, J. Kroon, *Acta Cryst. C* **1983**, *39*, 1121–1123.
- [192] J. Harada, K. Ogawa, S. Tomoda, *Acta Cryst. B* **1997**, *53*, 662–672.
- [193] J. Harada, K. Ogawa, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3539–3544.
- [194] G. C. Hampson, J. M. Robertson, *J. Chem. Soc.* **1941**, 409–413.
- [195] A. Mostad, C. Rømming, *Acta Chem. Scand.* **1971**, *25*, 3561–3568.
- [196] G. Haberhauer, C. Kallweit, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 2468–2471.
- [197] I. K. Lednev, T.-Q. Ye, R. E. Hester, J. N. Moore, *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 13338–13341.
- [198] M. Quick, A. L. Dobryakov, M. Gerecke, C. Richter, F. Berndt, I. N. Ioffe, A. A. Granovsky, R. Mahrwald, N. P. Ernsting, S. A. Kovalenko, *J. Phys. Chem. B* **2014**, *118*, 8756–8771.
- [199] H. M. D. Bandara, S. C. Burdette, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1809–1825.
- [200] H. Rau, *J. Photochem.* **1984**, *26*, 221–225.
- [201] G. Gauglitz, S. Hubig, *J. Photochem.* **1985**, *30*, 121–125.
- [202] V. Ladányi, P. Dvořák, J. Al Anshori, L. Vetráková, J. Wirz, D. Heger, *Photochem. Photobiol. Sci.* **2017**, *16*, 1757–1761.
- [203] E. Stadler, A. Eibel, D. Fast, H. Freißmuth, C. Holly, M. Wiech, N. Moszner, G. Gescheidt, *Photochem. Photobiol. Sci.* **2018**, *17*, 660–669.
- [204] S. Venkataramani, U. Jana, M. Dommaschk, F. D. Sönnichsen, F. Tuczek, R. Herges, *Science* **2011**, *331*, 445.
- [205] A. A. Beharry, O. Sadovski, G. A. Woolley, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 19684–19687.
- [206] D. Bléger, J. Schwarz, A. M. Brouwer, S. Hecht, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 20597–20600.
- [207] D. Bléger, S. Hecht, *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 11494–11506.
- [208] H. Duval, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1910**, *7*, 727–732.
- [209] B. Buchheim-Stehn, *Dissertation*, CAU Kiel **2008**.

- [210] R. Siewertsen, H. Neumann, B. Buchheim-Stehn, R. Herges, C. Näther, F. Renth, F. Temps, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 15594–15595.
- [211] R. L. Klug, R. Burcl, *J. Phys. Chem. A* **2010**, *114*, 6401–6407.
- [212] H. Sell, C. Näther, R. Herges, *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 1–7.
- [213] M. Hammerich, C. Schütt, C. Stähler, P. Lenters, F. Röhricht, R. Höppner, R. Herges, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 13111–13114.
- [214] S. Shinkai, T. Ogawa, T. Nakaji, Y. Kusano, O. Nanabe, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 4569–4572.
- [215] S. Shinkai, T. Ogawa, Y. Kusano, O. Manabe, *Chem. Lett.* **1980**, *9*, 283–286.
- [216] S. Shinkai, T. Ogawa, T. Nakaji, O. Manabe, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, 375b–377.
- [217] S. Shinkai, K. Shigematsu, M. Sato, O. Manabe, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1982**, 2735–2739.
- [218] A. Bencini, A. Bianchi, C. Giorgi, E. Romagnoli, C. Lodeiro, A. Saint-Maurice, F. Pina, B. Valtancoli, *Supramol. Chem.* **2001**, *13*, 277–285.
- [219] Y. Wang, F. Bie, H. Jiang, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3630–3633.
- [220] K. Dabrowa, P. Niedbala, J. Jurczak, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 15748–15751.
- [221] K. Dąbrowa, P. Niedbała, J. Jurczak, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 3576–3584.
- [222] Y. Hua, A. H. Flood, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12838–12840.
- [223] Y. R. Choi, G. C. Kim, H.-G. Jeon, J. Park, W. Namkung, K.-S. Jeong, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 15305–15308.
- [224] Z. Li, C. Zhang, Y. Ren, J. Yin, S. H. Liu, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6022–6025.
- [225] M. Han, R. Michel, B. He, Y.-S. Chen, D. Stalke, M. John, G. H. Clever, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 1358–1362.
- [226] T. Shimasaki, S.-i. Kato, K. Ideta, K. Goto, T. Shinmyozu, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1073–1087.
- [227] S. J. Wezenberg, B. L. Feringa, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 324–327.

- [228] S. Lee, Y. Hua, A. H. Flood, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 8383–8396.
- [229] D. Vomasta, *Dissertation*, Universität Regensburg **2009**.
- [230] R. Cacciapaglia, S. Di Stefano, L. Mandolini, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2224–2227.
- [231] J. K. M. Sanders, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 1378–1383.
- [232] F. Würthner, J. Rebek, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 503–505.
- [233] A. W. Adamson, A. Vogler, H. Kunkely, R. Wachter, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 1298–1300.
- [234] A. R. Dias, M. E. Minas Da Piedade, J. A. Martinho Simões, J. A. Simoni, C. Teixeira, H. P. Diogo, Y. Meng-Yan, G. Pilcher, *J. Chem. Thermodyn.* **1992**, *24*, 439–447.
- [235] F. Zhang, A. Zarrine-Afsar, M. S. Al-Abdul-Wahid, R. S. Prosser, A. R. Davidson, G. A. Woolley, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 2283–2289.
- [236] A. Gehl, *Diplomarbeit*, CAU Kiel **2008**.
- [237] H. Sell, A. Gehl, D. Plaul, F. D. Sönnichsen, C. Schütt, F. Köhler, K. Steinborn, R. Herges, *Commun. Chem.* **2019**, *2*, 62.
- [238] K. Maie, M. Nakamura, K. Yamana, *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* **2006**, *25*, 453–462.
- [239] E. Heath, O. W. Howarth, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1981**, 1105–1110.
- [240] L. Pettersson, I. Andersson, B. Hedman, *Chemica Scripta* **1985**, *25*, 309–317.
- [241] Q.-X. Xiang, J. Zhang, P.-Y. Liu, C.-Q. Xia, Z.-Y. Zhou, R.-G. Xie, X.-Q. Yu, *J. Inorg. Biochem.* **2005**, *99*, 1661–1669.
- [242] F. Köhler, unveröffentlichte Ergebnisse, CAU Kiel **2009**.
- [243] M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, J. A. Montgomery, Jr., T. Vreven, K. N. Kudin, J. C. Burant, J. M. Millam, S. S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J. E. Knox, H. P. Hratchian, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, P. Y. Ayala, K. Morokuma, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, V. G. Zakrzewski, S. Dapprich,

- A. D. Daniels, M. C. Strain, O. Farkas, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, Q. Cui, A. G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, C. Gonzalez, J. A. Pople, *Gaussian 03*, Revision D.02, Gaussian, Inc., Wallingford, CT, **2004**.
- [244] O. F. Ikotun, W. Ouellette, F. Lloret, P. E. Kruger, M. Julve, R. P. Doyle, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2008**, *2008*, 2691–2697.
- [245] I. Carreira-Barral, I. Fernández-Pérez, M. Mato-Iglesias, A. De Blas, C. Platas-Iglesias, D. Esteban-Gómez, *Molecules* **2018**, *23*, 479.
- [246] F. Röhricht, unveröffentlichte Ergebnisse, CAU Kiel **2019**.
- [247] M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, O. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, D. J. Fox, *Gaussian 09*, Revision D.01, Gaussian, Inc., Wallingford, CT, **2013**.
- [248] I. P. Beletskaya, A. D. Averin, A. A. Borisenko, F. Denat, R. Guillard, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1433–1435.
- [249] A. D. Averin, A. V. Shukhaev, A. K. Buryak, I. P. Beletskaya, *Russ. J. Org. Chem.* **2009**, *45*, 1353–1364.
- [250] J. E. Richman, T. J. Atkins, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 2268–2270.
- [251] T. J. Atkins, J. E. Richman, W. F. Oettle, *Org. Synth.* **1978**, *58*, 86–95.
- [252] S. Pulacchini, M. Watkinson, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, *2001*, 4233–4238.
- [253] K. Steinborn, *Diplomarbeit*, CAU Kiel **2012**.

- [254] S. K. Sharma, S. Upreti, R. Gupta, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2007**, 2007, 3247–3259.
- [255] P. Antunes, R. Delgado, M. G. B. Drew, V. Félix, H. Maecke, *Inorg. Chem.* **2007**, 46, 3144–3153.
- [256] I. Meunier, A. K. Mishra, B. Hanquet, R. Guillard, P. Cocolios, *Can. J. Chem.* **1995**, 73, 685–695.
- [257] P.-A. Pittet, D. Früh, V. Tissières, J.-C. G. Bünzli, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1997**, 895–900.
- [258] T. Das, S. Chakraborty, S. Banerjee, G. Samuel, H. D. Sarma, M. Venkatesh, M. R. A. Pillai, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2003**, 46, 197–209.
- [259] M. Curini, F. Epifano, F. Maltese, M. C. Marcotullio, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 3821–3823.
- [260] S. Guo, G. Wang, L. Ai, *Tetrahedron: Asymmetry* **2013**, 24, 480–491.
- [261] B. Sahlmann, *Dissertation*, CAU Kiel **2013**.
- [262] N. Arnaud, C. Picard, L. Cazaux, P. Tisnès, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 5531–5534.
- [263] U. C. Yoon, Y. X. Jin, S. W. Oh, C. H. Park, J. H. Park, C. F. Campana, X. Cai, E. N. Duesler, P. S. Mariano, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 10664–10671.
- [264] T. J. Norman, Patent WO 2005/061005 A2, **2005**.
- [265] O. Kym, S. Jurkowski, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1916**, 49, 2681–2697.
- [266] K. Fries, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1927**, 454, 121–324.
- [267] W. Ozegowski, D. Krebs, M. Wunderwald, *J. Prakt. Chem.* **1963**, 20, 166–177.
- [268] D. F. dos Santos, M. Argentini, R. Weinreich, H.-J. Hansen, *Helv. Chim. Acta* **2000**, 83, 2926–2938.
- [269] K. Samanta, N. Srivastava, S. Saha, G. Panda, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 1553–1564.
- [270] J. Hovinen, R. Sillanpää, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 4387–4389.
- [271] I. Koppel, J. Koppel, F. Degerbeck, L. Grehn, U. Ragnarsson, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 7172–7174.

- [272] D. L. Hughes, *Org. Prep. Proced. Int.* **1996**, *28*, 127–164.
- [273] J. C. Pelletier, M. Chengalvala, J. Cottom, I. Feingold, L. Garrick, D. Green, D. Hauze, C. Huselton, J. Jetter, W. Kao, G. S. Kopf, J. T. Lundquist, C. Mann, J. Mehlmann, J. Rogers, L. Shanno, J. Wrobel, *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 6617–6640.
- [274] P. Servatius, U. Kazmaier, *Synlett* **2015**, *26*, 2001–2005.
- [275] J. A. Rombouts, J. Ravensbergen, R. N. Frese, J. T. M. Kennis, A. W. Ehlers, J. C. Slootweg, E. Ruijter, K. Lammertsma, R. V. A. Orru, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 10285–10291.
- [276] Z. Wu, K. Wen, J. Zhang, W. Zhang, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2813–2816.
- [277] J. Romba, D. Kuppert, B. Morgenstern, C. Neis, S. Steinhauser, T. Weyhermüller, K. Hegetschweiler, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2006**, *2006*, 314–328.
- [278] A. Saunders, J. M. Sprake, *J. Chem. Soc. C* **1970**, 1161–1165.
- [279] P. G. M. Wuts, T. W. Greene, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 4. Aufl., Wiley-Interscience, Hoboken **2007**.
- [280] F. Chavez, A. D. Sherry, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2990–2992.
- [281] D. Vita, J. Robert, A. J. Frontier, W. R. Schoen, M. J. Wyvratt, M. H. Fisher, K. Cheng, W. W.-S. Chan, B. S. Butler, R. G. Smith, *Helv. Chim. Acta* **1997**, *80*, 1244–1259.
- [282] J. C. Hazelton, B. Iddon, H. Suschitzky, L. H. Woolley, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 10771–10794.
- [283] Y. Kamitori, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9267–9270.
- [284] K. Bougrin, A. Loupy, A. Petit, B. Daou, M. Soufiaoui, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 163–168.
- [285] E. J. Rumanowski, Patent US 3557211 A, **1971**.
- [286] K. Bougrin, A. Loupy, A. Petit, R. Benhida, J.-L. Fourrey, B. Daou, M. Soufiaoui, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4875–4879.
- [287] K. Wiśniewski, S. Joswig, B. Falkiewicz, A. Kołodziejczyk, *Pol. J. Chem.* **1997**, *71*, 1506–1509.
- [288] G. Gellerman, S. Shitrit, T. Shalit, O. Ganot, A. Albeck, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 878–886.



- [289] M. M. Mojtahedi, N. Niknejad, H. Veisi, *Lett. Org. Chem.* **2013**, *10*, 121–125.
- [290] A. Berger, K. D. Wehrstedt, *J. Loss Prev. Process Ind.* **2010**, *23*, 734–739.
- [291] B. Teegarden, D. Chapman, J. Choi, K. Feichtinger, S. Han, H. Jayakumar, T.-A. Tran, J. Xu, N. Zou, Patent WO 2007/136703 A1, **2007**.
- [292] J. P. Wolfe, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1144–1157.
- [293] S. K. Sharma, G. Hundal, R. Gupta, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2010**, *2010*, 621–636.
- [294] K. Ghosh, I. Saha, A. Patra, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2392–2397.
- [295] K. Ghosh, I. Saha, *New J. Chem.* **2011**, *35*, 1397–1402.
- [296] E. M. Khalifa, A. A. Gobouri, M. F. Kabli, A. T. Altalhi, S. A. Almalki, A. M. Mohamed, *Molecules* **2018**, *23*, 3285.
- [297] E. Kimura, Y. Kuramoto, T. Koike, H. Fujioka, M. Kodama, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 42–46.
- [298] N. Kise, H. Oike, E. Okazaki, M. Yoshimoto, T. Shono, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3980–3992.
- [299] M. Kodama, E. Kimura, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1980**, 327–333.
- [300] M. A. Phillips, *J. Chem. Soc.* **1928**, 172–177.
- [301] V. Martí-Centelles, M. D. Pandey, M. I. Burguete, S. V. Luis, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 8736–8834.
- [302] J. S. Bradshaw, K. E. Krakowiak, R. M. Izatt, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 803–806.
- [303] A. Grenz, S. Ceccarelli, C. Bolm, *Chem. Commun.* **2001**, 1726–1727.
- [304] R. Hoss, F. Vögtle, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 375–384.
- [305] R. D. Hancock, A. E. Martell, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1875–1914.
- [306] M. Kodama, E. Kimura, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1975**, 326–327.
- [307] M. Kodama, E. Kimura, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1976**, 2335–2338.
- [308] V. W. Ruangpornvisuti, M. M. Probst, B. M. Rode, *Inorg. Chim. Acta* **1988**, *144*, 21–23.

- [309] V. J. Thöm, G. D. Hosken, R. D. Hancock, *Inorg. Chem.* **1985**, *24*, 3378–3381.
- [310] V. J. Thöm, R. D. Hancock, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1985**, 1877–1880.
- [311] R. D. Hancock, P. W. Wade, M. P. Ngwenya, A. S. De Sousa, K. V. Damu, *Inorg. Chem.* **1990**, *29*, 1968–1974.
- [312] S. L. Whitbread, S. Politis, A. K. W. Stephens, J. B. Lucas, R. Dhillon, S. F. Lincoln, K. P. Wainwright, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1996**, 1379–1384.
- [313] V. J. Thöm, C. C. Fox, J. C. A. Boeyens, R. D. Hancock, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 5947–5955.
- [314] J. Dyke, W. Levason, M. E. Light, D. Pugh, G. Reid, H. Bhakhoa, P. Ramasami, L. Rhyman, *Dalton Trans.* **2015**, *44*, 13853–13866.
- [315] L. E. Lemmerz, T. P. Spaniol, J. Okuda, *Dalton Trans.* **2018**.
- [316] Z.-Q. Wang, Z.-C. Wang, S. Zhan, J.-S. Ye, *Appl. Catal., A* **2015**, *490*, 128–132.
- [317] J. Kalinka, A. Kufelnicki, S. Petri, *Pol. J. Chem.* **1985**, *59*, 459–469.
- [318] A. Bencini, A. Bianchi, E. Garcia-Espana, Y. Jeannin, M. Julve, V. Marcelino, M. Philoche-Levisalles, *Inorg. Chem.* **1990**, *29*, 963–970.
- [319] J. H. Coates, D. M. M. A. Hadi, T. W. Hambley, S. F. Lincoln, J. R. Rodgers, *Cryst. Struct. Commun.* **1982**, *11*, 815–820.
- [320] R. Clay, P. Murray-Rust, J. Murray-Rust, *Acta Cryst. B* **1979**, *35*, 1894–1895.
- [321] A. Schrodtt, A. Neubrand, R. van Eldik, *Inorg. Chem.* **1997**, *36*, 4579–4584.
- [322] J. A. Dean (Hrsg.), *Lange's Handbook of Chemistry*, 15. Aufl., McGraw-Hill, New York **1999**.
- [323] C. D. Edlin, S. Faulkner, D. Parker, M. P. Wilkinson, M. Woods, J. Lin, E. Lasri, F. Neth, M. Port, *New J. Chem.* **1998**, *22*, 1359–1364.
- [324] C. M. Reid, C. Ebikeme, M. P. Barrett, E.-M. Patzewitz, S. Müller, D. J. Robins, A. Sutherland, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 2455–2458.
- [325] W. U. Malik, R. Bembi, R. Singh, S. P. Taneja, D. Raj, *Inorg. Chim. Acta* **1983**, *68*, 223–228.
- [326] P. K. Rai, R. N. Prasad, *Monatsh. Chem.* **1994**, *125*, 385–394.

- [327] D. B. Guthrie, S. J. Geib, D. P. Curran, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 15492–15500.
- [328] R. Brückner, *Reaktionsmechanismen: Organische Reaktionen, Stereochemie, Moderne Synthesemethoden*, 3. Aufl., Springer Spektrum, Berlin, Heidelberg **2004**.
- [329] F. Dickens, *Biochem. J.* **1933**, *27*, 1141–1151.
- [330] J. Seyden-Penne, *Reductions by the Alumino- and Borohydrides in Organic Synthesis*, 2. Aufl., Wiley-VCH, New York **1997**.
- [331] K. H. Schündehütte, in R. Stroh (Hrsg.), *Stickstoffverbindungen I*, Bd. X/3 von *Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl)*, 4. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart **1965**, 346–360.
- [332] R. F. Nystrom, W. G. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 3738–3740.
- [333] A. O. Kas'yan, I. N. Tarabara, E. T. Zlenko, L. I. Kas'yan, *Russ. J. Org. Chem.* **2002**, *38*, 165–175.
- [334] S. C. Annedi, J. Ramnauth, S. P. Maddaford, P. Renton, S. Rakhit, G. Mladenova, P. Dove, S. Silverman, J. S. Andrews, M. D. Felice, F. Porreca, *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 943–955.
- [335] G. L. Gravatt, B. C. Baguley, W. R. Wilson, W. A. Denny, *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 1552–1560.
- [336] J. Ramnauth, J. Speed, S. P. Maddaford, P. Dove, S. C. Annedi, P. Renton, S. Rakhit, J. Andrews, S. Silverman, G. Mladenova, S. Zinghini, S. Nair, C. Catalano, D. K. H. Lee, M. De Felice, F. Porreca, *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 5562–5575.
- [337] J. K. Sørensen, J. Fock, A. H. Pedersen, A. B. Petersen, K. Jennum, K. Bechgaard, K. Kilså, V. Geskin, J. Cornil, T. Bjørnholm, M. B. Nielsen, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 245–263.
- [338] J. S. Bradshaw, K. E. Krakowiak, R. M. Izatt, D. J. Zamecka-Krakowiak, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1077–1080.
- [339] A. F. de Carvalho Alcântara, H. dos Santos Barroso, D. Piló-Veloso, *Quim. Nova* **2002**, *25*, 300–311.
- [340] E. R. Burkhardt, K. Matos, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2617–2650.
- [341] H. C. Brown, Y. M. Choi, S. Narasimhan, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3153–3163.

- [342] A. M. Smith, R. Whyman, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 5477–5510.
- [343] R. O. Hutchins, F. Cistone, *Org. Prep. Proced. Int.* **1981**, *13*, 225–240.
- [344] F. Chuburu, M. Le Baccon, H. Handel, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2385–2390.
- [345] M. Güizado-Rodríguez, A. Flores-Parra, S. A. Sánchez-Ruiz, R. Tapia-Benavides, R. Contreras, V. I. Bakhmutov, *Inorg. Chem.* **2001**, *40*, 3243–3246.
- [346] P. V. Ramachandran, A. S. Kulkarni, Y. Zhao, J. Mei, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 11885–11888.
- [347] M. A. Paz-Sandoval, C. Camacho, R. Contreras, B. Wrackmeyer, *Spectrochim. Acta, Part A* **1987**, *43*, 1331–1335.
- [348] Y. Basel, A. Hassner, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6368–6380.
- [349] F. Röhricht, unveröffentlichte Ergebnisse, CAU Kiel **2016**.
- [350] A. V. Purandare, Z. Chen, T. Huynh, S. Pang, J. Geng, W. Vaccaro, M. A. Poss, J. Oconnell, K. Nowak, L. Jayaraman, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 4438–4441.
- [351] S. G. Gouin, J.-F. Gestin, L. Monrandeau, F. Segat-Dioury, J. C. Meslin, D. Deniaud, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 454–461.
- [352] H. O. Kim, R. K. Olsen, O. S. Choi, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4531–4536.
- [353] A. Avenoza, J. H. Busto, G. Jiménez-Osés, J. M. Peregrina, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2855–2858.
- [354] A. Rasheed, V. Ravichandran, D. V. Kohli, *Pharmazie* **1999**, *54*, 857–858.
- [355] G. Losse, K. D. Wehrstedt, *Z. Chem.* **1981**, *21*, 148–149.
- [356] H. Gielen-Härtwig, B. Albrecht, J. Keldenich, V. Li, J. Pernerstorfer, K.-H. Schlemmer, L. Telan, Patent WO 2005/082863 A2, **2005**.
- [357] H. Schmitt-Willich, T. Heinrich, D. Brockschneider, Patent WO 2011/95593 A1, **2011**.
- [358] B. Malawska, K. Kulig, J. Gajda, D. Szczeblewski, A. Musiał, K. Więckowski, D. Maciąg, J. P. Stables, *Acta Pol. Pharm.* **2007**, *64*, 127–137.
- [359] M. A. Shalaby, C. W. Grote, H. Rapoport, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9045–9048.
- [360] M. A. Shalaby, H. Rapoport, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1065–1070.

- [361] E. F. V. Scriven, K. Turnbull, *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 297–368.
- [362] C. Ronco, G. Sorin, F. Nachon, R. Foucault, L. Jean, A. Romieu, P.-Y. Renard, *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 4523–4536.
- [363] C. Ke, R. A. Smaldone, T. Kikuchi, H. Li, A. P. Davis, J. F. Stoddart, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 381–387.
- [364] D. B. Kastrinsky, J. Sangodkar, N. Zaware, S. Izadmehr, N. S. Dhawan, G. Narla, M. Ohlmeyer, *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, *23*, 6528–6534.
- [365] G. R. Weisman, D. P. Reed, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5186–5187.
- [366] G. R. Weisman, D. P. Reed, *Org. Synth.* **2002**, *78*, 73.
- [367] N. M. Yoon, Y. S. Gyoung, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2443–2450.
- [368] P. S. Athey, G. E. Kiefer, Patent US 5587451 A, **1996**.
- [369] P. S. Athey, G. E. Kiefer, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4081–4085.
- [370] G. R. Weisman, S. C. H. Ho, V. Johnson, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 335–338.
- [371] J. Jaźwiński, R. A. Koliński, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 1711–1714.
- [372] R. W. Sandnes, M. Gacek, K. Undheim, *Acta Chem. Scand.* **1998**, *52*, 1402–1404.
- [373] M. Argese, G. Ripa, A. Scala, V. Valle, Patent WO 9749691 A1, **1997**.
- [374] G. Hervé, H. Bernard, N. Le Bris, M. Le Baccon, J.-J. Yaouanc, H. Handel, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2517–2520.
- [375] G. Hervé, H. Bernard, N. Le Bris, J.-J. Yaouanc, H. Handel, L. Toupet, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6861–6864.
- [376] F. Boschetti, F. Denat, E. Espinosa, J.-M. Lagrange, R. Guillard, *Chem. Commun.* **2004**, 588–589.
- [377] C. Vanasschen, N. Bouslimani, D. Thonon, J. F. Desreux, *Inorg. Chem.* **2011**, *50*, 8946–8958.
- [378] G. Hervé, N. Le Bris, H. Bernard, J.-J. Yaouanc, H. des Abbayes, H. Handel, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *585*, 259–265.
- [379] G. Hervé, H. Bernard, L. Toupet, H. Handel, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, *2000*, 33–35.

- [380] B. Coyle, M. McCann, V. McKee, M. Devereux, *ARKIVOC* **2003**, 2003, 59–66.
- [381] M. Argese, M. Brocchetta, M. De Miranda, P. Paoli, F. Perego, P. Rossi, *Tetrahedron* **2006**, 62, 6855–6861.
- [382] K. Saalwächter, D. Reichert, in J. C. Lindon (Hrsg.), *Encyclopedia of Spectroscopy and Spectrometry*, 2. Aufl. Academic Press, Oxford **2010**, 2221–2236.
- [383] M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh, *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*, 7. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart **2005**.
- [384] F. Chuburu, R. Tripier, M. Baccon, H. Handel, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2003, 1050–1055.
- [385] J. H. Gross, *Massenspektrometrie: Ein Lehrbuch*, Springer Spektrum, Berlin, Heidelberg **2013**.
- [386] D. K. Herron, T. Goodson, M. R. Wiley, L. C. Weir, J. A. Kyle, Y. K. Yee, A. L. Tebbe, J. M. Tinsley, D. Mendel, J. J. Masters, J. B. Franciskovich, J. S. Sawyer, D. W. Beight, A. M. Ratz, G. Milot, S. E. Hall, V. J. Klimkowski, J. H. Wikel, B. J. Eastwood, R. D. Towner, D. S. Gifford-Moore, T. J. Craft, G. F. Smith, *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 859–872.
- [387] J. B. Kyzioł, H. Frej, *Chem. Pap.* **1988**, 42, 781–793.
- [388] C. M. Atkinson, C. W. Brown, J. McIntyre, J. C. E. Simpson, *J. Chem. Soc.* **1954**, 2023–2027.
- [389] T. Halbritter, *Dissertation*, Goethe-Universität Frankfurt am Main **2017**.
- [390] S. Steinwand, *Dissertation*, Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main **2016**.
- [391] K. Orito, T. Hatakeyama, M. Takeo, S. Uchiito, M. Tokuda, H. Suginome, *Tetrahedron* **1998**, 54, 8403–8410.
- [392] W. Meigen, W. Normann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1900**, 33, 2711–2717.
- [393] Y. Takeda, S. Okumura, S. Minakata, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 7804–7808.
- [394] O. N. Witt, E. Kopetschni, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1912**, 45, 1134–1154.
- [395] J. N. Ashley, H. J. Barber, A. J. Ewins, G. Newbery, A. D. H. Self, *J. Chem. Soc.* **1942**, 103–116.

- [396] W. Ried, F. Müller, *Chem. Ber.* **1952**, *85*, 470–474.
- [397] P. Santurri, F. Robbins, R. Stubbings, *Org. Synth.* **1960**, *40*, 18.
- [398] A. A. Blevins, G. J. Blanchard, *J. Phys. Chem. B* **2004**, *108*, 4962–4968.
- [399] J. Singh, P. Singh, J. L. Boivin, P. E. Gagnon, *Can. J. Chem.* **1962**, *40*, 1921–1925.
- [400] W. M. Lauer, H. P. Klug, S. A. Harrison, *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 2775–2779.
- [401] W. G. Mixter, *Am. Chem. J.* **1883**, *5*, 282–286.
- [402] R. Pfister, J. Ihalainen, P. Hamm, C. Kolano, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 3508–3517.
- [403] E. Merino, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 3835–3853.
- [404] H. J. Shine, J. T. Chamness, *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 1232–1236.
- [405] W. W. Paudler, A. G. Zeiler, *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 3237–3239.
- [406] S. Wada, M. Urano, H. Suzuki, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8254–8257.
- [407] G. R. Srinivasa, K. Abiraj, D. C. Gowda, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5835–5837.
- [408] E. Noelting, E. Fourneaux, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1897**, *30*, 2930–2947.
- [409] T. Tellkamp, *Dissertation*, CAU Kiel **2014**.
- [410] Ü. Salan, N. Kobayashi, Ö. Bekaroğlu, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6775–6778.
- [411] A. A. Kiryushkin, I. N. Koval'chuk, K. M. Avanesova, A. Y. Shibaev, *J. Org. Chem. USSR (Engl. Transl.)* **1984**, *20*, 957–959.
- [412] U. Urleb, S. Gobec, in Y. Yamamoto, I. Shinkai (Hrsg.), *Category 2, Hetarenes and Related Ring Systems*, Bd. 16 von *Science of Synthesis (Houben-Weyl)*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart **2004**, 913–943.
- [413] J. M. Khurana, A. Ray, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1996**, *69*, 407–410.
- [414] A. W. Hofmann, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1860**, *115*, 249–260.
- [415] G. B. Crippa, P. Castelli, *Gazz. Chim. Ital.* **1927**, *57*, 621–625.
- [416] N. Maiti, S. Pal, S. Chattopadhyay, *Inorg. Chem.* **2001**, *40*, 2204–2205.
- [417] M. Ichikawa, S. Mochizuki, H.-G. Jeon, S. Hayashi, N. Yokoyama, Y. Taniguchi, *J. Mater. Chem.* **2011**, *21*, 11791–11799.

- [418] G. D. Tamagnan, D. Alagille, H. Da Costa, Patent US 2007/258887 A1, **2007**.
- [419] J. Rieker, E. Lemmert-Schmitt, G. Goeller, M. Roessler, G. J. Stueber, H. Schettler, H. E. A. Kramer, J. J. Stezowski, H. Hoier, *J. Phys. Chem.* **1992**, *96*, 10225–10234.
- [420] F. Tomás, J. Catalán, P. Pérez, J. Elguero, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2799–2802.
- [421] F. Kehrmann, S. Hempel, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1917**, *50*, 856–872.
- [422] E. Sawicki, *J. Org. Chem.* **1957**, *22*, 1084–1088.
- [423] G. Cilento, *J. Org. Chem.* **1959**, *24*, 2015–2016.
- [424] J. V. Morris, U. Brühlmann, O. Serafimov, H. J. Robert, *Ber. Bunsenges. Phys. Chem.* **1974**, *78*, 1348–1353.
- [425] S. Yan, S. Yang, L. He, C. Ye, X. Song, F. Liao, *Synth. Met.* **2014**, *198*, 142–149.
- [426] Y. Miyamura, K. Kinbara, Y. Yamamoto, V. K. Praveen, K. Kato, M. Takata, A. Takano, Y. Matsushita, E. Lee, M. Lee, T. Aida, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3292–3294.
- [427] L. Osorio-Planes, C. Rodríguez-Esrich, M. A. Pericàs, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1704–1707.
- [428] S. Sengupte, S. Rajagopalan, N. Belavagi, M. Ramachandra, Patent WO 2012/059932 A1, **2012**.
- [429] E. Díez-Barra, J. Dotor, A. de la Hoz, C. Foces-Foces, C. Enjalbal, J. Louis Aubagnac, R. M. Claramunt, J. Elguero, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 7689–7704.
- [430] H. Zinner, B. Spangenberg, *Chem. Ber.* **1958**, *91*, 1432–1437.
- [431] D. K. Joshi, M. J. Mitchell, D. Bruce, A. J. Lough, H. Yan, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 8670–8676.
- [432] S. Németh, A. Fülep-Poszmik, L. I. Simándi, *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* **1982**, *110*, 461–469.
- [433] B. Iddon, A. G. Robinson, H. Suschitzky, *Synthesis* **1988**, *1988*, 871–876.
- [434] S. Song, Y. Jin, S. H. Park, S. Cho, I. Kim, K. Lee, A. J. Heeger, H. Suh, *J. Mater. Chem.* **2010**, *20*, 6517–6523.
- [435] B. von Glahn, W. Kramer, R. Neidlein, H. Suschitzky, *J. Heterocycl. Chem.* **1999**, *36*, 1001–1012.



- [436] A. S. Morkovnik, A. N. Suslov, Z. S. Morkovnik, B. A. Tertov, *J. Gen. Chem. USSR (Engl. Transl.)* **1989**, *59*, 396–402.
- [437] G. M. Reddy, P. L. Prasunamba, P. S. N. Reddy, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3355–3358.
- [438] R. W. Alder, N. P. Hyland, J. C. Jeffery, T. Riis-Johannessen, D. J. Riley, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 2704–2715.
- [439] E. Hasegawa, T. Ohta, S. Tsuji, K. Mori, K. Uchida, T. Miura, T. Ikoma, E. Tayama, H. Iwamoto, S.-y. Takizawa, S. Murata, *Tetrahedron* **2015**, *71*, 5494–5505.
- [440] E. Mikiciuk-Olasik, *Pharmazie* **1990**, *45*, 436–437.
- [441] S. A. Bourne, X. Y. Mbianda, T. A. Modro, L. R. Nassimbeni, H. Wan, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1998**, 83–88.
- [442] G. Stones, R. Tripoli, C. L. McDavid, K. Roux-Duplâtre, A. R. Kennedy, D. C. Sherrington, C. L. Gibson, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 374–384.
- [443] G. Brunhofer, W. H. Granig, C. R. Studenik, T. Erker, *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 994–1001.
- [444] L. A. Martinez-Alsina, J. C. Murray, L. M. Buzon, M. W. Bundesmann, J. M. Young, B. T. O'Neill, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 12246–12256.
- [445] S. G. Mischke, S. Mueller-Afraz, Patent WO 2014/090709 A1, **2014**.
- [446] M. Mogi, T. Kawanami, K. Yamada, K. Yasoshima, H. Imase, T. Miyake, O. Ohmori, Patent WO 2009/071509 A1, **2009**.
- [447] T. Flessner, S. Doye, *J. Prakt. Chem.* **1999**, *341*, 186–190.
- [448] S. Samanta, C. Qin, A. J. Lough, G. A. Woolley, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 6558–6561.
- [449] P. T. Lentjes, *Bachelorarbeit*, CAU Kiel **2014**.
- [450] J. Burns, H. McCombie, H. A. Scarborough, *J. Chem. Soc.* **1928**, 2928–2936.
- [451] S. Paul, P. Nanda, R. Gupta, A. Loupy, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4261–4265.
- [452] W. Moormann, D. Langbehn, R. Herges, *Synthesis* **2017**, *49*, 3471–3475.
- [453] J. Dey, M. Saha, A. K. Pal, K. Ismail, *RSC Adv.* **2013**, *3*, 18609–18613.
- [454] O. P. Stepanova, E. L. Golod, *J. Org. Chem. USSR (Engl. Transl.)* **1981**, *17*, 2142–2145.

- [455] A. Bistrzycki, F. Ulfers, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1892**, *25*, 1991–1995.
- [456] D. Maron, D. Salzberg, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1911**, *44*, 2999–3005.
- [457] O. Hinsberg, L. v. Udránszky, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1889**, *254*, 252–258.
- [458] B. Henkel, E. Bayer, *Synthesis* **2000**, *2000*, 1211–1213.
- [459] M. Belema, A. C. Good, J. Goodrich, R. Kakarla, G. Li, O. D. Lopez, V. N. Nguyen, J. Kapur, Y. Qiu, J. L. Romine, Patent WO2010/017401 A1, **2010**.
- [460] N. I. Kudryashova, N. V. Khromov-Borisov, *Journal of General Chemistry of the USSR (English Translation)* **1960**, *30*, 917–921.
- [461] H. Eckenroth, A. Donner, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1890**, *23*, 3287–3289.
- [462] R. E. Dolle, G.-H. Chu, M. Gu, Patent US 2005/107355 A1, **2005**.
- [463] O. Kym, M. Ringer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1915**, *48*, 1671–1685.
- [464] K. C. Joshi, R. A. Misra, R. Jain, K. Sharma, *J. Heterocycl. Chem.* **1989**, *26*, 409–412.
- [465] D. W. Woolley, A. Pringle, *J. Biol. Chem.* **1952**, *194*, 729–746.
- [466] N. K. Chaudhuri, T. J. Ball, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **1981**, *18*, 1189–1196.
- [467] G. T. Morgan, W. A. P. Challenor, *J. Chem. Soc., Trans.* **1921**, *119*, 1537–1546.
- [468] S. H. Dandegaonker, V. V. Kanabur, *Monatsh. Chem.* **1968**, *99*, 1467–1472.
- [469] G. T. Morgan, H. D. K. Drew, *J. Chem. Soc., Trans.* **1920**, *117*, 784–793.
- [470] N. A. Senger, B. Bo, Q. Cheng, J. R. Keeffe, S. Gronert, W. Wu, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 9535–9540.
- [471] W. R. Scheidt, C. A. Reed, *Chem. Rev.* **1981**, *81*, 543–555.
- [472] B. Meunier, S. P. de Visser, S. Shaik, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3947–3980.
- [473] I. G. Denisov, T. M. Makris, S. G. Sligar, I. Schlichting, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2253–2278.
- [474] S. G. Sligar, D. L. Cinti, G. G. Gibson, J. B. Schenkman, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1979**, *90*, 925–932.

- [475] K. M. Kadish, K. M. Smith, R. Guilard (Hrsg.), *Inorganic, Organometallic and Coordination Chemistry*, Bd. 3 von *The Porphyrin Handbook*, Academic Press, San Diego **2000**.
- [476] K. M. Kadish, K. M. Smith, R. Guilard (Hrsg.), *Database of Redox Potentials and Binding Constants*, Bd. 9 von *The Porphyrin Handbook*, Academic Press, San Diego **2000**.
- [477] F. A. Walker, U. Simonis, in R. B. King (Hrsg.), *Encyclopedia of Inorganic Chemistry*, Bd. IV, 2. Aufl. John Wiley & Sons, Chichester **2006**, 2390–2521.
- [478] F. A. Walker, B. H. Huynh, W. R. Scheidt, S. R. Osvath, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 5288–5297.
- [479] M. K. Safo, F. A. Walker, A. M. Raitsimring, W. P. Walters, D. P. Dolata, P. G. Debrunner, W. R. Scheidt, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7760–7770.
- [480] Y. Zhang, W. A. Hallows, W. J. Ryan, J. G. Jones, G. B. Carpenter, D. A. Sweigart, *Inorg. Chem.* **1994**, *33*, 3306–3312.
- [481] J. L. Hoard, G. H. Cohen, M. D. Glick, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 1992–1996.
- [482] K. M. Miller, C. E. Strouse, *Inorg. Chem.* **1984**, *23*, 2395–2400.
- [483] M. E. Kastner, W. R. Scheidt, T. Mashiko, C. A. Reed, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 666–667.
- [484] M. Zobrist, G. N. La Mar, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 1944–1946.
- [485] T. Mashiko, M. E. Kastner, K. Spartalian, W. R. Scheidt, C. A. Reed, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 6354–6362.
- [486] T. Otsuka, T. Ohya, M. Sato, *Inorg. Chem.* **1985**, *24*, 776–782.
- [487] G. E. Toney, L. W. terHaar, J. E. Savrin, A. Gold, W. E. Hatfield, R. Sangaiah, *Inorg. Chem.* **1984**, *23*, 2561–2563.
- [488] C. A. Reed, F. Guiset, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3281–3282.
- [489] C. A. Reed, T. Mashiko, S. P. Bentley, M. E. Kastner, W. R. Scheidt, K. Spartalian, G. Lang, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 2948–2958.
- [490] P. Bertrand, F. X. Theodule, J. P. Gayda, J. Mispelter, M. Momenteau, *Chem. Phys. Lett.* **1983**, *102*, 442–445.

- [491] A. Hoshino, M. Nakamura, *Chem. Lett.* **2004**, *33*, 1234–1235.
- [492] A. Hoshino, Y. Ohgo, M. Nakamura, *Inorg. Chem.* **2005**, *44*, 7333–7344.
- [493] H. Goff, E. Shimomura, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 31–37.
- [494] A. D. Boersma, H. M. Goff, *Inorg. Chem.* **1982**, *21*, 581–586.
- [495] L. A. Bottomley, K. M. Kadish, *Inorg. Chem.* **1981**, *20*, 1348–1357.
- [496] G. E. Toney, A. Gold, J. Savrin, L. W. terHaar, R. Sangaiah, W. E. Hatfield, *Inorg. Chem.* **1984**, *23*, 4350–4352.
- [497] S. Thies, H. Sell, C. Schütt, C. Bornholdt, C. Näther, F. Tuczek, R. Herges, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 16243–16250.
- [498] S. Thies, H. Sell, C. Bornholdt, C. Schütt, F. Köhler, F. Tuczek, R. Herges, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 16358–16368.
- [499] C. Schütt, G. Heitmann, T. Wendler, B. Krahwinkel, R. Herges, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 1206–1215.
- [500] S. Thies, C. Bornholdt, F. Köhler, F. D. Sönnichsen, C. Näther, F. Tuczek, R. Herges, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 10074–10083.
- [501] M. Dommaschk, F. Gutzeit, S. Boretius, R. Haag, R. Herges, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 12476–12478.
- [502] M. Dommaschk, V. Thoms, C. Schütt, C. Näther, R. Puttreddy, K. Rissanen, R. Herges, *Inorg. Chem.* **2015**, *54*, 9390–9392.
- [503] F. Gutzeit, M. Dommaschk, N. Levin, A. Buchholz, E. Schaub, W. Plass, C. Näther, R. Herges, *Inorg. Chem.* **2019**.
- [504] M. Dommaschk, M. Peters, F. Gutzeit, C. Schütt, C. Näther, F. D. Sönnichsen, S. Tiwari, C. Riedel, S. Boretius, R. Herges, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 7552–7555.
- [505] G. Heitmann, C. Schütt, J. Gröbner, L. Huber, R. Herges, *Dalton Trans.* **2016**, *45*, 11407–11412.
- [506] G. Heitmann, C. Schütt, R. Herges, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, *2016*, 3817–3823.
- [507] R. Herges, M. Dommaschk, G. Heitmann, J. Gröbner, V. Thoms, Patent WO 2019/038428 A2, **2019**.

- [508] S. del Piero, A. Melchior, P. Polese, R. Portanova, M. Tolazzi, *Ann. Chim. (Rome)* **2006**, *96*, 29–49.
- [509] S. Shankar, M. Peters, K. Steinborn, B. Krahwinkel, F. D. Sönnichsen, D. Grote, W. Sander, T. Lohmiller, O. Rüdiger, R. Herges, *Nat. Commun.* **2018**, *9*, 4750.
- [510] R. C. Chadwick, V. Kardelis, P. Lim, A. Adronov, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 7728–7733.
- [511] E. Mikiciuk-Olasik, *Pharmazie* **1992**, *47*, 711–712.
- [512] T. J. Atkins, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6364–6365.
- [513] G. R. Weisman, V. B. Johnson, M. B. Coolidge, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 4365–4368.
- [514] R. Du Ho Kim, M. Wilson, J. Haseltine, *Synth. Commun.* **1994**, *24*, 3109–3114.
- [515] O. Bouaziz, M. Amari, R. Bachar, N. Khier, M. Fodili, F. A. Almeida Paz, O. Talhi, A. M. S. Silva, *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 1020–1024.
- [516] P. Désogère, Y. Rousselin, S. Poty, C. Bernhard, C. Goze, F. Boschetti, F. Denat, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014*, 7831–7838.
- [517] G. Gros, J. Hasserodt, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *2015*, 183–187.
- [518] R. Goetze, H. Nöth, *Chem. Ber.* **1976**, *109*, 3247–3249.
- [519] K. Niedenzu, W. Weber, *Z. Naturforsch. B* **1966**, *21*, 811.
- [520] A. R. Tapia-Benavides, R. Contreras, *Heteroatom Chem.* **1993**, *4*, 323–327.
- [521] Y. Huang, Y. Liu, S. Liu, R. Wu, Z. Wu, *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, *2018*, 1546–1551.
- [522] B. Masci, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 1262–1263.
- [523] B. Masci, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4081–4087.
- [524] N. Nowrouzi, A. M. Mehranpour, E. Bashiri, Z. Shayan, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 4841–4842.
- [525] J. T. Bush, R. K. Leśniak, T.-L. Yeh, R. Belle, H. Kramer, A. Tumber, R. Chowdhury, E. Flashman, J. Mecinović, C. J. Schofield, *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 1020–1023.
- [526] P. Cherry, P. Howes, P. Smith, S. Sollis, Patent US 5990156 A, **1999**.
- [527] G. R. Weisman, D. J. Vachon, V. B. Johnson, D. A. Gronbeck, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 886–887.

- [528] R. W. Alder, R. W. Mowlam, D. J. Vachon, G. R. Weisman, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 507–508.
- [529] J. Wang, C. Gondrand, F. Touti, J. Hasserodt, *Dalton Trans.* **2015**, *44*, 15391–15395.
- [530] M. A. Smith, B. Weinstein, F. D. Greene, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4597–4602.
- [531] J. Trads, K. Hüll, B. Matsuura, L. Laprell, T. Fehrentz, N. Görldt, K. A. Kozek, D. Weaver, N. Klöcker, D. Barber, D. Trauner, *ChemRxiv* **2019**.
- [532] M. Maier, K. Hüll, M. Reynders, B. S. Matsuura, P. Leippe, T. Ko, L. Schäffer, D. Trauner, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 17295–17304.
- [533] O. L. Brady, P. N. Williams, *J. Chem. Soc., Trans.* **1920**, *117*, 1137–1140.
- [534] G. T. Morgan, T. Glover, *J. Chem. Soc., Trans.* **1921**, *119*, 1700–1706.
- [535] J. v. Braun, M. Rawicz, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1916**, *49*, 799–809.
- [536] J. Bergman, P. Sand, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 6085–6112.
- [537] A. T. Nielsen, R. A. Henry, W. P. Norris, R. L. Atkins, D. W. Moore, A. H. Lepie, C. L. Coon, R. J. Spangord, D. V. H. Son, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 2499–2504.
- [538] J. T. Murphy, J. H. Ridd, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1987**, 1767–1772.
- [539] M. Stein, S. J. Middendorp, V. Carta, E. Pejo, D. E. Raines, S. A. Forman, E. Sigel, D. Trauner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 10500–10504.
- [540] M. A. Kienzler, A. Reiner, E. Trautman, S. Yoo, D. Trauner, E. Y. Isacoff, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 17683–17686.
- [541] R. I. Menz, J. E. Walker, A. G. W. Leslie, *Cell* **2001**, *106*, 331–341.
- [542] Z. Yu, S. Hecht, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 1678–1681.
- [543] Y. Kuroda, J. M. Lintuluoto, H. Ogoshi, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3729–3732.
- [544] Y. Kato, M. M. Conn, J. J. Rebek, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3279–3284.
- [545] A. Fihey, A. Perrier, W. R. Browne, D. Jacquemin, *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 3719–3759.
- [546] H. Nie, J. L. Self, A. S. Kuenstler, R. C. Hayward, J. Read de Alaniz, *Adv. Optical Mater.* **2019**, *7*, 1900224.

- [547] K. Higashiguchi, K. Matsuda, N. Tanifuji, M. Irie, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8922–8923.
- [548] H. Choi, B.-S. Ku, S.-R. Keum, S. Ook Kang, J. Ko, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 3719–3723.
- [549] S. Aoki, E. Kimura, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4542–4548.
- [550] S. Aoki, E. Kimura, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 769–788.
- [551] J. Geduhn, T. Walenzyk, B. König, *Curr. Org. Synth.* **2007**, *4*, 390–412.
- [552] F. della Sala, S. Maiti, A. Bonanni, P. Scrimin, L. J. Prins, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 1611–1615.
- [553] P. Lentes, E. Stadler, F. Röhricht, A. Brahms, J. Gröbner, F. D. Sönnichsen, G. Gescheidt, R. Herges, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 13592–13600.
- [554] E. Wagner-Wysiecka, N. Łukasik, J. F. Biernat, E. Luboch, *J. Inclusion Phenom. Macrocyclic Chem.* **2018**, *90*, 189–257.
- [555] G. R. Fulmer, A. J. M. Miller, N. H. Sherden, H. E. Gottlieb, A. Nudelman, B. M. Stoltz, J. E. Bercaw, K. I. Goldberg, *Organometallics* **2010**, *29*, 2176–2179.
- [556] W. A. Skinner, M. Cory, T. E. Shellenberger, J. I. DeGraw, *J. Med. Chem.* **1967**, *10*, 120–121.
- [557] W. A. Skinner, H. C. Tong, T. E. Shellenberger, G. W. Newell, *J. Med. Chem.* **1965**, *8*, 647–650.
- [558] Y. Hitotsuyanagi, S. Motegi, H. Fukaya, K. Takeya, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3266–3271.
- [559] W. C. Ellis, C. T. Tran, M. A. Denardo, A. Fischer, A. D. Ryabov, T. J. Collins, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 18052–18053.
- [560] F. Jahani, M. Tajbakhsh, H. Golchoubian, S. Khaksar, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 1260–1264.
- [561] H. Schindlbauer, W. Kwiecinski, *Monatsh. Chem.* **1976**, *107*, 1307–1310.
- [562] K. Yoshida, Y. Yamashita, *J. Synth. Org. Chem Jpn.* **1978**, *36*, 406–410.
- [563] S. B. Vik, B. J. Antonio, *J. Biol. Chem.* **1994**, *269*, 30364–30369.
- [564] W. Junge, H. Lill, S. Engelbrecht, *Trends Biochem. Sci.* **1997**, *22*, 420–423.

- [565] D. Stock, A. G. W. Leslie, J. E. Walker, *Science* **1999**, *286*, 1700–1705.
- [566] T. Meier, P. Polzer, K. Diederichs, W. Welte, P. Dimroth, *Science* **2005**, *308*, 659–662.
- [567] D. Pogoryelov, J. Yu, T. Meier, J. Vonck, P. Dimroth, D. J. Muller, *EMBO Rep.* **2005**, *6*, 1040–1044.
- [568] M. Vollmar, D. Schlieper, M. Winn, C. Büchner, G. Groth, *J. Biol. Chem.* **2009**, *284*, 18228–18235.
- [569] M. Allegretti, N. Klusch, D. J. Mills, J. Vonck, W. Kuhlbrandt, K. M. Davies, *Nature* **2015**, *521*, 237–240.
- [570] R. H. Fillingame, W. Jiang, O. Y. Dmitriev, *J. Exp. Biol.* **2000**, *203*, 9.
- [571] J. K. Hakulinen, A. L. Klyszejko, J. Hoffmann, L. Eckhardt-Strelau, B. Brutschy, J. Vonck, T. Meier, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2012**, *109*, E2050–E2056.
- [572] R. Ishmukhametov, T. Hornung, D. Spetzler, W. D. Frasch, *EMBO J.* **2010**, *29*, 3911–3923.
- [573] E. Schneider, K. Altendorf, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1984**, *81*, 7279–7283.
- [574] D. T. McLachlin, A. M. Coveny, S. M. Clark, S. D. Dunn, *J. Biol. Chem.* **2000**, *275*, 17571–17577.
- [575] B. A. Feniouk, M. A. Kozlova, D. A. Knorre, D. A. Cherepanov, A. Y. Mulikidjanian, W. Junge, *Biophys. J.* **2004**, *86*, 4094–4109.
- [576] P. C. Sternweis, *J. Biol. Chem.* **1978**, *253*, 3123–3128.
- [577] D. J. Klionsky, W. S. Brusilow, R. D. Simoni, *J. Bacteriol.* **1984**, *160*, 1055–1060.
- [578] M. Kuki, T. Noumi, M. Maeda, A. Amemura, M. Futai, *J. Biol. Chem.* **1988**, *263*, 17437–17442.
- [579] R. A. Capaldi, R. Aggeler, *Trends Biochem. Sci.* **2002**, *27*, 154–160.
- [580] Y. Rondelez, G. Tresset, T. Nakashima, Y. Kato-Yamada, H. Fujita, S. Takeuchi, H. Noji, *Nature* **2005**, *433*, 773–777.
- [581] G. Cingolani, T. M. Duncan, *Nat. Struct. Mol. Biol.* **2011**, *18*, 701–707.
- [582] O. Pänke, D. A. Cherepanov, K. Gumbiowski, S. Engelbrecht, W. Junge, *Biophys. J.* **2001**, *81*, 1220–1233.



- [583] H. Sielaff, H. Rennekamp, A. Wächter, H. Xie, F. Hilbers, K. Feldbauer, S. D. Dunn, S. Engelbrecht, W. Junge, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2008**, *105*, 17760–17765.
- [584] N. Soga, K. Kimura, K. Kinosita, M. Yoshida, T. Suzuki, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2017**, *114*, 4960–4965.
- [585] J. P. Abrahams, A. G. W. Leslie, R. Lutter, J. E. Walker, *Nature* **1994**, *370*, 621–628.
- [586] A. J. W. Rodgers, S. Wilkens, R. Aggeler, M. B. Morris, S. M. Howitt, R. A. Capaldi, *J. Biol. Chem.* **1997**, *272*, 31058–31064.
- [587] A. J. W. Rodgers, R. A. Capaldi, *J. Biol. Chem.* **1998**, *273*, 29406–29410.
- [588] S. Wilkens, R. A. Capaldi, *Nature* **1998**, *393*, 29–29.
- [589] S. D. Dunn, J. Chandler, *J. Biol. Chem.* **1998**, *273*, 8646–8651.
- [590] M. W. Bowler, M. G. Montgomery, A. G. W. Leslie, J. E. Walker, *J. Biol. Chem.* **2007**, *282*, 14238–14242.
- [591] T. Masaike, F. Koyama-Horibe, K. Oiwa, M. Yoshida, T. Nishizaka, *Nat. Struct. Mol. Biol.* **2008**, *15*, 1326–1333.
- [592] R. Iino, R. Hasegawa, K. V. Tabata, H. Noji, *J. Biol. Chem.* **2009**, *284*, 17457–17464.
- [593] M. Sekiya, H. Hosokawa, M. Nakanishi-Matsui, M. K. Al-Shawi, R. K. Nakamoto, M. Futai, *J. Biol. Chem.* **2010**, *285*, 42058–42067.
- [594] M. D'Alessandro, P. Turina, B. A. Melandri, S. D. Dunn, *Biochim. Biophys. Acta, Bioenerg.* **2017**, *1858*, 34–44.
- [595] M. Sobti, R. Ishmukhametov, J. C. Bouwer, A. Ayer, C. Suarna, N. J. Smith, M. Christie, R. Stocker, T. M. Duncan, A. G. Stewart, W. Kühlbrandt, R. Aldrich, W. Kühlbrandt, T. Meier, C. Gerle, *eLife* **2019**, *8*, e43864.
- [596] N. Sone, M. Yoshida, H. Hirata, H. Okamoto, Y. Kagawa, *J. Membr. Biol.* **1976**, *30*, 121–134.
- [597] G. Schatz, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1967**, *6*, 1035–1046.
- [598] H. Noji, K. Häsler, W. Junge, K. Kinosita, M. Yoshida, S. Engelbrecht, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1999**, *260*, 597–599.
- [599] Y. Sambongi, Y. Iko, M. Tanabe, H. Omote, A. Iwamoto-Kihara, I. Ueda, T. Yanagida, Y. Wada, M. Futai, *Science* **1999**, *286*, 1722–1724.

- [600] R. Yasuda, H. Noji, M. Yoshida, K. Kinosita, H. Itoh, *Nature* **2001**, *410*, 898–904.
- [601] K. Shimabukuro, R. Yasuda, E. Muneyuki, K. Y. Hara, K. Kinosita, M. Yoshida, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2003**, *100*, 14731–14736.
- [602] T. Suzuki, K. Tanaka, C. Wakabayashi, E.-i. Saita, M. Yoshida, *Nat. Chem. Biol.* **2014**, *10*, 930–936.
- [603] J. L. Martin, R. Ishmukhametov, T. Hornung, Z. Ahmad, W. D. Frasch, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2014**, *111*, 3715–3720.
- [604] J. L. Martin, R. Ishmukhametov, D. Spetzler, T. Hornung, W. D. Frasch, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2018**, *115*, 5750–5755.
- [605] K. Adachi, K. Oiwa, M. Yoshida, T. Nishizaka, K. Kinosita Jr, *Nat. Commun.* **2012**, *3*, 1022.
- [606] J. Czub, H. Grubmüller, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 6960–6968.
- [607] K. Adachi, K. Oiwa, T. Nishizaka, S. Furuike, H. Noji, H. Itoh, M. Yoshida, K. Kinosita, *Cell* **2007**, *130*, 309–321.
- [608] D. Okuno, R. Fujisawa, R. Iino, Y. Hirono-Hara, H. Imamura, H. Noji, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2008**, *105*, 20722–20727.
- [609] H. Sielaff, H. Rennekamp, S. Engelbrecht, W. Junge, *Biophys. J.* **2008**, *95*, 4979–4987.
- [610] J. Weber, A. E. Senior, *Biochim. Biophys. Acta, Bioenerg.* **2000**, *1458*, 300–309.
- [611] A. E. Senior, S. Nadanaciva, J. Weber, *Biochim. Biophys. Acta, Bioenerg.* **2002**, *1553*, 188–211.
- [612] J. Weber, A. E. Senior, *Biochim. Biophys. Acta, Bioenerg.* **1997**, *1319*, 19–58.
- [613] S. D. Lahiri, G. Zhang, D. Dunaway-Mariano, K. N. Allen, *Science* **2003**, *299*, 2067–2071.
- [614] T. Nishizaka, K. Oiwa, H. Noji, S. Kimura, E. Muneyuki, M. Yoshida, K. Kinosita Jr, *Nat. Struct. Mol. Biol.* **2004**, *11*, 142.
- [615] H. Itoh, A. Takahashi, K. Adachi, H. Noji, R. Yasuda, M. Yoshida, K. Kinosita, *Nature* **2004**, *427*, 465–468.
- [616] H. S. Penefsky, *J. Biol. Chem.* **1985**, *260*, 13735–13741.

- [617] TURBOMOLE V7.0 **2015**, eine Entwicklung der Universität Karlsruhe und der Forschungszentrum Karlsruhe GmbH, 1989–2007, TURBOMOLE GmbH, seit 2007; verfügbar auf <http://www.turbomole.com>.